



Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2023050100

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

E. de groot  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

Datum 24 maart 2025  
Betreft GVS advies berotralstat (Orladeyo®) voor hereditair angio-oedeem

**Onze referentie**  
2023050100

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van berotralstat (Orladeyo®) voor de behandeling van patiënten met hereditair angio-oedeem in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 13 januari 2025 (CIBG-24-07729).

Hereditair angio-oedeem (HAE) is een erfelijke ziekte waarbij een patiënt aanvallen heeft van zwellingen die in korte tijd opkomen. Deze zwellingen, ook wel oedeem genoemd, kunnen op verschillende plekken in het lichaam ontstaan. Bijvoorbeeld in de huid, de buik, in de keel of mond. De zwellingen kunnen pijnlijk zijn. Zwellingen in de mond of keel kunnen levensbedreigend zijn. Bij de behandeling van HAE kan gekozen worden tussen acute behandeling van zwellingen en profylactische behandeling om zwellingen te voorkomen. De prevalentie van HAE wordt geschat op 1:50000. Op basis van declaratiedata werden 230 patiënten medicamenteus behandeld voor HAE. 64 hiervan kregen routine profylaxe.

Geregistreerde indicatie(s)

Berotralstat (Orladeyo®) is geïndiceerd voor routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder.

Het is beschikbaar als een oraal in te nemen capsule (150 mg). De aanbevolen dosering is 150 mg berotralstat eenmaal daags voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van meer dan 40kg.

Claim registratiehouder

Berotralstat (Orladeyo®) heeft voor de geregistreerde indicatie ten minste een gelijke waarde met de standaard behandeling met intraveneus C1-esteraseremmer (Cinryze®).

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

## Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om berotralstat (Orladeyo®) voor routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder op te nemen op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat gepaard met een besparing op het farmaciebudget die wordt geschat op €1,6 miljoen in jaar 3.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**

24 maart 2025

**Onze referentie**

2023050100

### Inhoudelijke beoordeling

#### *Toets onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat berotralstat *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan berotralstat niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft daarom beoordeeld of berotralstat op bijlage 1B opgenomen kan worden.

#### *Therapeutische waarde*

Op basis van de indirecte vergelijking van de placebogecontroleerde studies van berotralstat, de C1-esteraseremmers en lanadelumab bij patiënten met HAE is geconcludeerd dat de gunstige effecten op de vermindering van het aantal aanvallen en daarmee de kwaliteit van leven, alsmede de ongunstige effecten vergelijkbaar zijn. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze gelijke waarde dat berotralstat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 31 patiënten per jaar met berotralstat voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €146.365. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 4,5 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van lanadelumab komt de budgetimpact in jaar 3 op een besparing van € 1,6 miljoen, omdat de prijs van lanadelumab hoger is.

Er bestaat onzekerheid omtrent het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met routine profylaxe, de groei van het aantal patiënten over de tijd, en de verdeling van de patiënten over de verschillende routine profylaxe behandel mogelijkheden. De besparingen zijn mogelijk overschat omdat waarschijnlijk het aantal patiënten nog zal toenemen zonder dat er sprake is van substitutie van lanadelumab. Het Zorginstituut heeft daarom twee scenario's geanalyseerd. In scenario 1 neemt het aantal patiënten toe dat in aanmerking komt voor routine profylaxe zonder dat sprake is van substitutie van lanadelumab; berotralstat heeft namelijk een groter gebruiksgemak dan lanadelumab. In dat geval zal er sprake zijn van meerkosten in plaats van besparingen. In scenario 2 wordt gevarieerd met de doseringsfrequentie van lanadelumab. Mocht deze hoger liggen dan is aangenomen dan leidt dat tot grotere besparingen.

#### *Kosteneffectiviteit*

Aangezien er sprake is van een gelijke waarde, is een beoordeling van de kosteneffectiviteit van berotralstat niet aan de orde. Het is echter onbekend of de middelen waarmee vergeleken is, namelijk de C1-esterase remmers en lanadelumab kosteneffectief zijn.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (GVS rapport, budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
24 maart 2025

**Onze referentie**  
2023050100



Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport berotralstat (Orladeyo®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Definitief | 17 februari 2025

# Colofon

Zaaknummer	2023050100
Volgnummer	2024043647
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteurs	Mw P.K. Cheung Mw R. Efe
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Bertralstat (Orladeyo®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid</b>	<b>5</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	5
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	6
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	6
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	8
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	8
<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B</b>	<b>9</b>
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	9
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	9
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	9
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	9
<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Voorstel voor een FK-advies</b>	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>Literatuur</b>	<b>12</b>
	<b>Bijlage 1: Gunstige effecten (HAE aanvallen)</b>	<b>13</b>
	<b>Bijlage 2: Gunstige effecten (kwaliteit van leven)</b>	<b>14</b>
	<b>Bijlage 3: Ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten)</b>	<b>15</b>

# 1 Inleiding

In de brief van 13 januari 2025 (CIBG-24-07729) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel berotralstat (Orladeyo®).

## 1.1 Berotralstat (Orladeyo®)

### *Samenstelling*<sup>1 2</sup>

Een harde capsule bevat 150 mg berotralstat (als hydrochloride).

### *Geregistreerde indicatie*

Berotralstat (Orladeyo®) is geregistreerd voor routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditaire angio-oedeem (HAE) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Opmerking: Orladeyo® is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen.

### *Dosering*

Eenmaal daags een capsule (150 mg) voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van  $\geq 40$  kg.

## 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

### *Claim van de aanvrager:*

Vergeleken met de standaardbehandeling, *i.e.* het uit plasma afgeleide intraveneuze C1-INH Cinryze®, heeft berotralstat ten minste een gelijke therapeutische waarde.

## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn meerdere geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de 'routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditaire angio-oedeem (HAE)'. Het gaat hierbij om de C1-esteraseremmers (Cinryze®, Berinert®) en lanadelumab (Takhzyro®).

ATC-code	Stofnaam	Merknaam	Toedieningsweg	Clusterindeling
B06AC01	C1-esterase remmer	Cinryze®	intraveneus	0B06ACAO V
		Berinert®	subcutaan (of intraveneus*)	0B06ACAO V
B06AC05	Lanadelumab	Takhzyro®	subcutaan	Geen (1B)

\*Berinert® intraveneus is niet geregistreerd voor de routineprofylaxe van HAE, maar voor de acute behandeling of als pre-procedurele profylaxe van angio-oedeemaanvallen.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Cinryze® (C1-esteraseremmer; C1-INH):<sup>3</sup>

- Acute behandeling van angio-oedeem bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met een erfelijke C1-esteraseremmerdeficiëntie.
- Routineprofylaxe van angio-oedeemaanvallen bij ernstige en recidiverende aanvallen bij erfelijke C1-esteraseremmerdeficiëntie bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar die geen orale behandeling verdragen of hierdoor onvoldoende worden beschermd of die ontoereikend worden behandeld met herhaalde acute behandeling.
- Pre-procedurele profylaxe van angio-oedeemaanvallen bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met een erfelijke C1-esteraseremmerdeficiëntie.

Berinert® (C1-esteraseremmer; C1-INH):<sup>3</sup>

- Intraveneus als acute behandeling van erfelijk angio-oedeem (HAE) type I en II bij volwassenen en kinderen.
- Subcutaan als routineprofylaxe van recidiverende angio-oedeemaanvallen bij erfelijk angio-oedeem (hereditair angio-oedeem; HAE) bij volwassenen en adolescenten met een C1-esteraseremmerdeficiëntie.
- Intraveneus als pre-procedurele profylaxe van angio-oedeemaanvallen bij volwassenen en kinderen met erfelijk angio-oedeem (HAE type I en II).

Takhzyro® (lanadelumab):<sup>4</sup>

- Preventie van recidiverende aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar.

Conclusie: Tussen de C1-esteraseremmers, lanadelumab en berotralstat is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 Gelijke toedieningsweg

De C1-esteraseremmers en lanadelumab zijn injecties (intraveneus of subcutaan), berotralstat capsule wordt oraal ingenomen.

Conclusie: er is geen sprake van een gelijke toedieningsweg.

### 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De C1-esteraseremmers zijn bestemd voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar (Cinryze®) of voor volwassenen en adolescenten (Berinert® subcutaan).

Lanadelumab is bestemd voor volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar en berotralstat is voor volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder.

De genoemde middelen kunnen worden gebruikt voor volwassenen en adolescenten/kinderen. Geen van deze middelen heeft een toedieningsvorm die specifiek bedoeld is voor een bepaald leeftijdscategorie, zoals (jonge) kinderen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van berotralstat ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen voor de lange termijn profylaxe van recidiverende aanvallen van HAE (dat wil zeggen ten opzichte van C1-esteraseremmers en lanadelumab). Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

#### *Eerder beoordeling*

Reeds in 2023 heeft Zorginstituut Nederland het middel lanadelumab (Takhzyro®), eveneens voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE), al beoordeeld.<sup>5</sup>

Op basis van een Cochrane systematische review (Beard et al, 2022 [6]) is geconcludeerd dat de gunstige effecten op de vermindering van het aantal aanvallen en daarmee op de kwaliteit van leven, alsmede de ongunstige effecten van lanadelumab (Takhzyro®) vergelijkbaar zijn met de C1-esteraseremmers Berinert® en Cinryze® voor de lange-termijn preventie van HAE-aanvallen. Op grond van deze gelijke therapeutische waarde voldeed lanadelumab aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### *Gunstige effecten*

De effecten van berotralstat bij mensen met HAE ten gevolge van een C1-esterasedeficientie zijn onderzocht in drie klinische studies:

- De APeX-2 deel 1: een dubbelblind placebogecontroleerde studie; berotralstat 110 mg of berotralstat 150 mg per dag versus placebo; n=121; 24 weken. [Zuraw et al.]<sup>7</sup>
- De vervolgstudie APeX-2 deel 2: alle onderzoeksarmen met berotralstat; 110 mg of 150 mg per dag; n=108; 24 weken. [Wedner et al.]<sup>8</sup>
- De openlabel APeX-J studie: alleen berotralstat 150 mg per dag; n=18; 24 weken. [Ohsawa et al.]<sup>9</sup>

De resultaten van deze drie klinische studies met berotralstat zijn meegenomen in de Cochrane review van Beard et al. van 2022 [6], net als die van de andere geneesmiddelen voor de lange termijn preventie van HAE-aanvallen waaronder de C1-esteraseremmers (subcutane C1-INH, plasma-afgeleide C1-INH, nanogefilterde C1-INH, recombinante humane C1-INH) en lanadelumab. Omdat dit aansluit bij de huidige beoordeling bespreken we de bevindingen van de Cochrane review.

De belangrijkste uitkomstmaat voor de gunstige effecten zijn het aantal HAE aanvallen, mortaliteit en kwaliteit van leven. Omdat er geen sterftegevallen zijn gerapporteerd wordt deze maat niet verder besproken.

In bijlage 1 zijn de resultaten weergegeven van de verandering in het aantal HAE-aanvallen per week. En bijlage 2 worden resultaten over kwaliteit van leven getoond.

### HAE aanvallen

C1-INH(SC) (Berinert®, COMPACT studie) veroorzaakte de grootste reductie in wekelijkse aanvalpercentages. Bij C1-INH(SC) verminderde het gemiddelde aanvallen per week met 0,81 (95% BI: -0,98 tot -0,64), terwijl C1-INH-nf (Cinryze®) gemiddeld 0,53 aanvallen verminderde (95% BI: -0,78 tot -0,28). Lanadelumab verminderde het wekelijkse aanvallen gemiddeld met 0,41 (95% BI: -0,48 tot -0,35). Berotralstat verminderde het wekelijkse HAE aanvallen gemiddeld met 0,39 (95% BI: -0,74 tot -0,05) (APeX-2 studie). Het gemiddelde placebo-risico op wekelijkse aanvallen in alle onderzoeken was 0,90 (bereik: van 0,37 tot 1,80).

### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd in de studies meegenomen als een secundaire uitkomstmaat. Het meest gebruikelijke meetinstrument voor kwaliteit van leven voor mensen met HAE is de Angioedema Quality of Life (AE-QoL)-schaal. Dit instrument is gevalideerd en wordt gebruikt om de verandering in de ziekte-toestand te meten vanuit het perspectief van de patiënt. Het minimaal klinisch relevant verschil (MCID) voor de AE-QoL totaalscore is een vermindering van 6 punten.<sup>10</sup>

Berotralstat, C1-INH (alle vormen) en lanadelumab verhogen de kwaliteit van leven vergeleken met placebo. Berotralstat verlaagde de AE-QoL score met 15,28 punten (95%BI -29,42 tot -1,14), meer dan tweemaal dan de afkapwaarde voor klinische relevantie. Dit gunstige effect op de kwaliteit van leven werd ook gezien bij C1-esteraseremmer (verlaging met 10,37 punten; 95%BI: -23,47 tot 2,74) en bij lanadelumab verlaging met 14,91 punten (95% BI: -21,89 tot -7,92).<sup>6</sup>

Mede op basis van de resultaten van deze gerandomiseerde gecontroleerde klinische resultaten adviseert de WAO/EAACI richtlijn voor de behandeling van HAE [Maurer 2022]<sup>11</sup> een van de drie medicijnen aan voor de eerstelijns langetermijn profylactische behandeling van patiënten met HAE-1/2, dat wil zeggen plasma-afgeleid C1-INH, lanadelumab of berotralstat. De richtlijn stelt ook dat momenteel niet genoeg bewijs is om een van deze drie behandelingsopties boven elkaar aan te bevelen.<sup>11</sup>

### *Ongunstige effecten*

In bijlage 3 zijn data getoond over de ongunstige effecten van de middelen ter preventie van HAE-aanvallen.

Bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen, kwamen bij deze geneesmiddelen niet vaker voor dan bij placebo. De risico's op ernstige bijwerkingen van de verschillende geneesmiddelen vergeleken met placebo worden in de tabel hieronder kort samengevat.<sup>6</sup>

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Risk ratio</b>
berotralstat	0,77 [95% BI: 0,02 tot 24,03]
C1-INH (SC)	0,34 [95%BI: 0,01 tot 8,14]
pdC1-INH	0,54 [95%BI: 0,09 tot 3,10]
lanadelumab	0,88 [95%BI: 0,08 tot 10,39]

C1-INH (SC): C1-esteraseremmer (subcutaan); pdC1-INH: plasma-afgeleid C1-esteraseremmer.  
Bron: Cochrane review van Beard et al.<sup>6</sup>

Opgemerkt wordt dat de middelen die per injecties (intraveneus of subcutaan) worden toegediend gepaard kunnen gaan met reacties op de toedieningsplaats, dat is niet het geval bij de orale toediening van berotralstat. Aan de andere kant wordt bij berotralstat meer gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd.<sup>2</sup>

Vanwege het mogelijke risico op QTc-verlenging is het bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen beter om het gebruik van berotralstat te vermijden.<sup>1</sup>

### **Samenvattend**

De beschikbare gegevens suggereren dat berotralstat, C1-esteraseremmers en lanadelumab effectief zijn in het verlagen van het aantal HAE-aanvallen. Bovendien verhogen deze middelen

de kwaliteit van leven terwijl het risico op bijwerkingen niet toeneemt. Door het kleine aantal studies en de kleine omvang van de studies betekent dat de zekerheid van het bewijs laag is. Door het gebrek aan directe vergelijkende onderzoeken is het niet mogelijk om gefundeerde conclusie te trekken over de relatieve werkzaamheid tussen deze middelen.

Conclusie:

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen berotralstat, lanadelumab en de C1-esteraseremmers die opgenomen zijn in het GVS-cluster 0B06ACAO V. Berotralstat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een gelijke therapeutische waarde in vergelijking met de C1-esteraseremmers of met lanadelumab als routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditaire angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder.

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Berotralstat (Orladeyo®) is, door een andere toedieningsweg, niet onderling vervangbaar met lanadelumab en de andere geneesmiddelen (de C1-esteraseremmers) die opgenomen zijn in het GVS cluster 0B06ACAO V.

## **2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Op grond van bovenstaande kan berotralstat (Orladeyo®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of berotralstat in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

## 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Berotalstat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een gelijke therapeutische waarde in vergelijking met de C1-esteraseremmers of met lanadelumab als routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditaire angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder.

Bij een gelijke therapeutische waarde is opname op bijlage 1B alleen mogelijk als er geen meerkosten zijn.

### 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Op grond van de claim van een gelijke waarde is geen farmaco-economische analyse uitgevoerd.

### 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Naar verwachting zullen er 31 patiënten ( $\geq 12$  jaar) met terugkerende aanvallen van HAE gebruik gaan maken van berotalstat voor routineprofylaxe in jaar 3 van deze BIA. De kosten per patiënt per jaar bedragen €146.365. Er vindt substitutie plaats van lanadelumab, waarvan de kosten per patiënt per jaar €199.583 bedragen. In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van berotalstat €4,5 miljoen. Rekening houdend met substitutie van lanadelumab, komt het budgetimpact in hetzelfde jaar uit op een kostenbesparing van €1,6 miljoen. In een scenarioanalyse waarbij er wordt uitgegaan van een hoger aantal jaarlijkse nieuwe patiënten waarvan een hoger aandeel zal gebruikmaken van berotalstat (6 berotalstat, 4 lanadelumab), is het aantal patiënten in jaar 3 die in aanmerking komt voor berotalstat 43 en komt de budgetimpact uit op meerkosten van €107 duizend. In een scenarioanalyse waarbij de dosering van lanadelumab is gebaseerd op 300 mg per 2 weken (100%), komt de budgetimpact uit op een kostenbesparing van €5,8 miljoen in jaar 3.

### 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Berotalstat (Orladeyo®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Berotralstat (Orladeyo®) kan op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst.

## 5 Voorstel voor een FK-advies

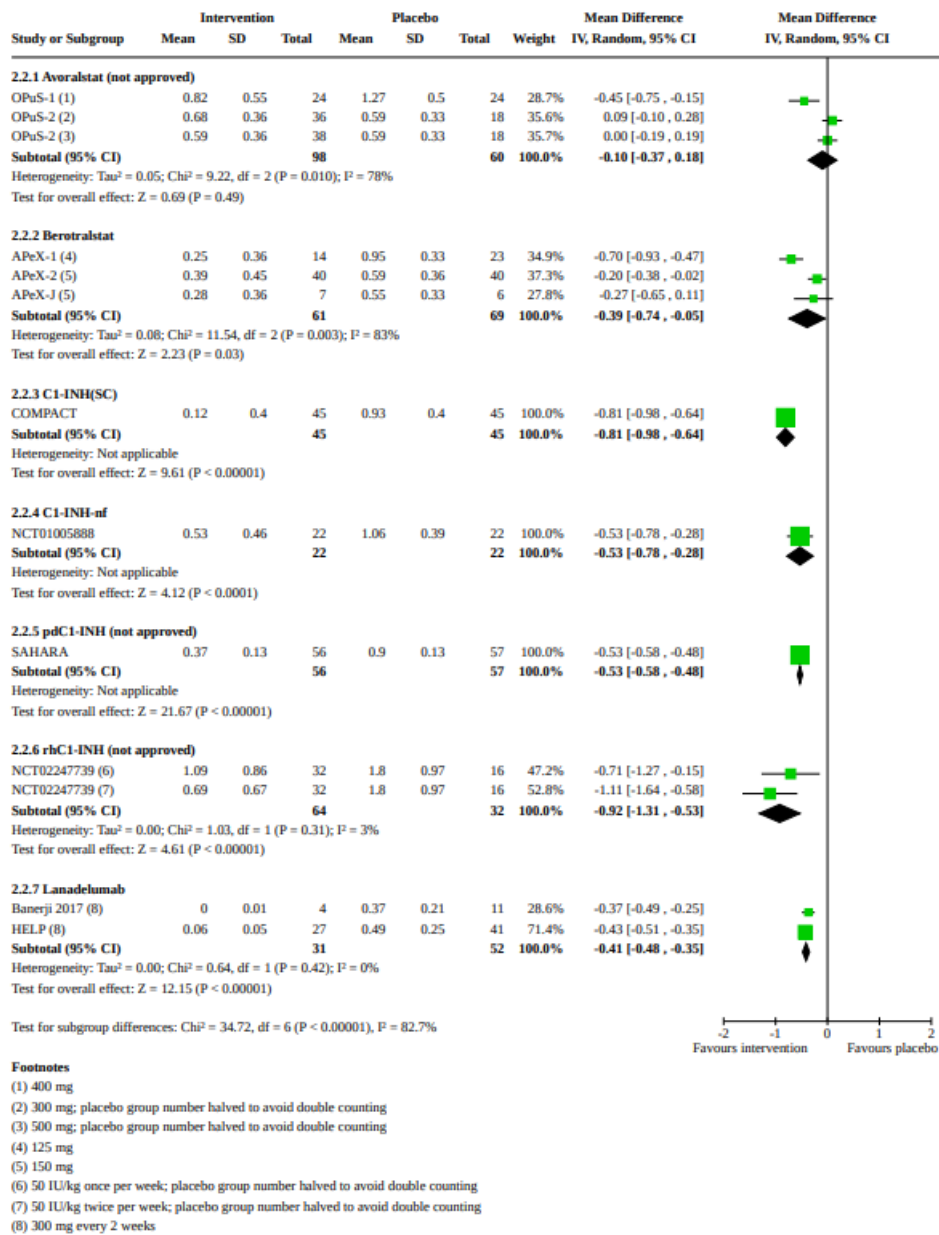
Bij de lange termijn preventieve behandeling (LTP) van aanvallen van erfelijk angio-oedeem als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie kunnen C1-esteraseremmerpreparaten, lanadelumab of berotralstat worden gebruikt. Deze middelen geven een vermindering in het aantal HAE-aanvallen en een verbetering in kwaliteit van leven.

## 6 Literatuur

Zie laatste pagina.

# Bijlage 1: Gunstige effecten (HAE aanvallen)

Figure 5. Change in number of hereditary angioedema attacks per week by drug (approved doses only).



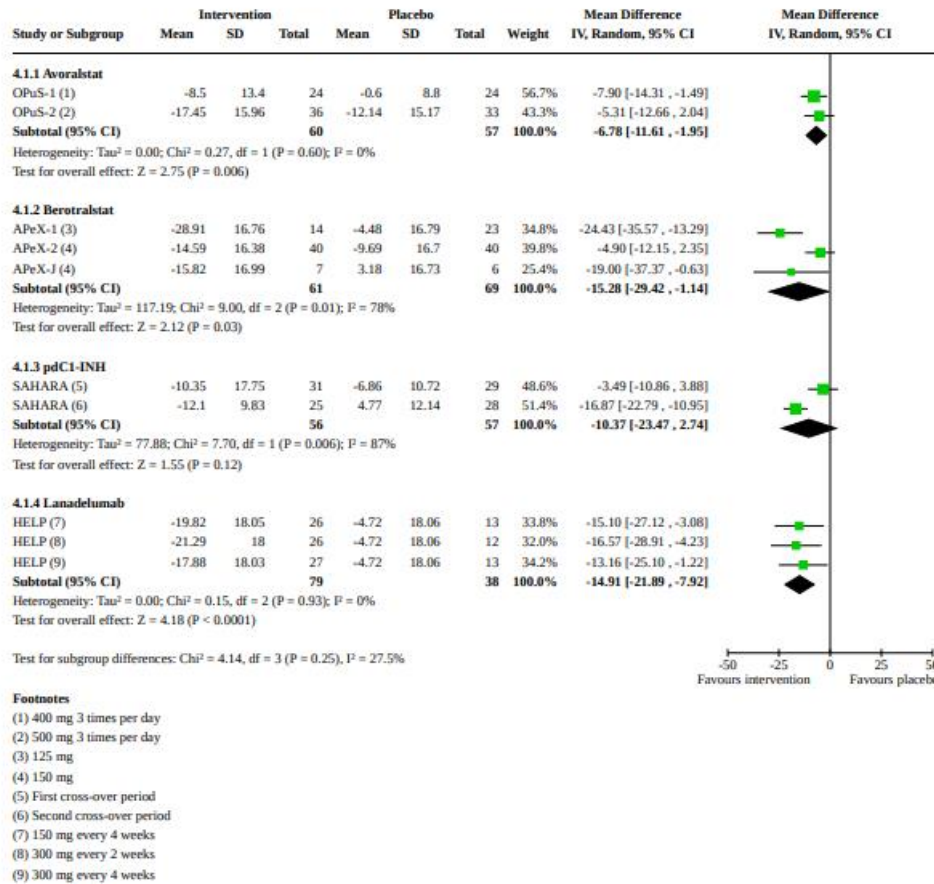
**Footnotes**

- (1) 400 mg
- (2) 300 mg; placebo group number halved to avoid double counting
- (3) 500 mg; placebo group number halved to avoid double counting
- (4) 125 mg
- (5) 150 mg
- (6) 50 IU/kg once per week; placebo group number halved to avoid double counting
- (7) 50 IU/kg twice per week; placebo group number halved to avoid double counting
- (8) 300 mg every 2 weeks

Bron: Cochrane review van Beard et al.<sup>6</sup>

# Bijlage 2: Gunstige effecten (kwaliteit van leven)

Figure 7. Change in Angioedema Quality of Life (AE-QoL) Questionnaire scores.



Bron: Cochrane review van Beard et al.<sup>6</sup>

# Bijlage 3: Ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten)

Figure 6. Risk of serious adverse events compared with placebo by drug.

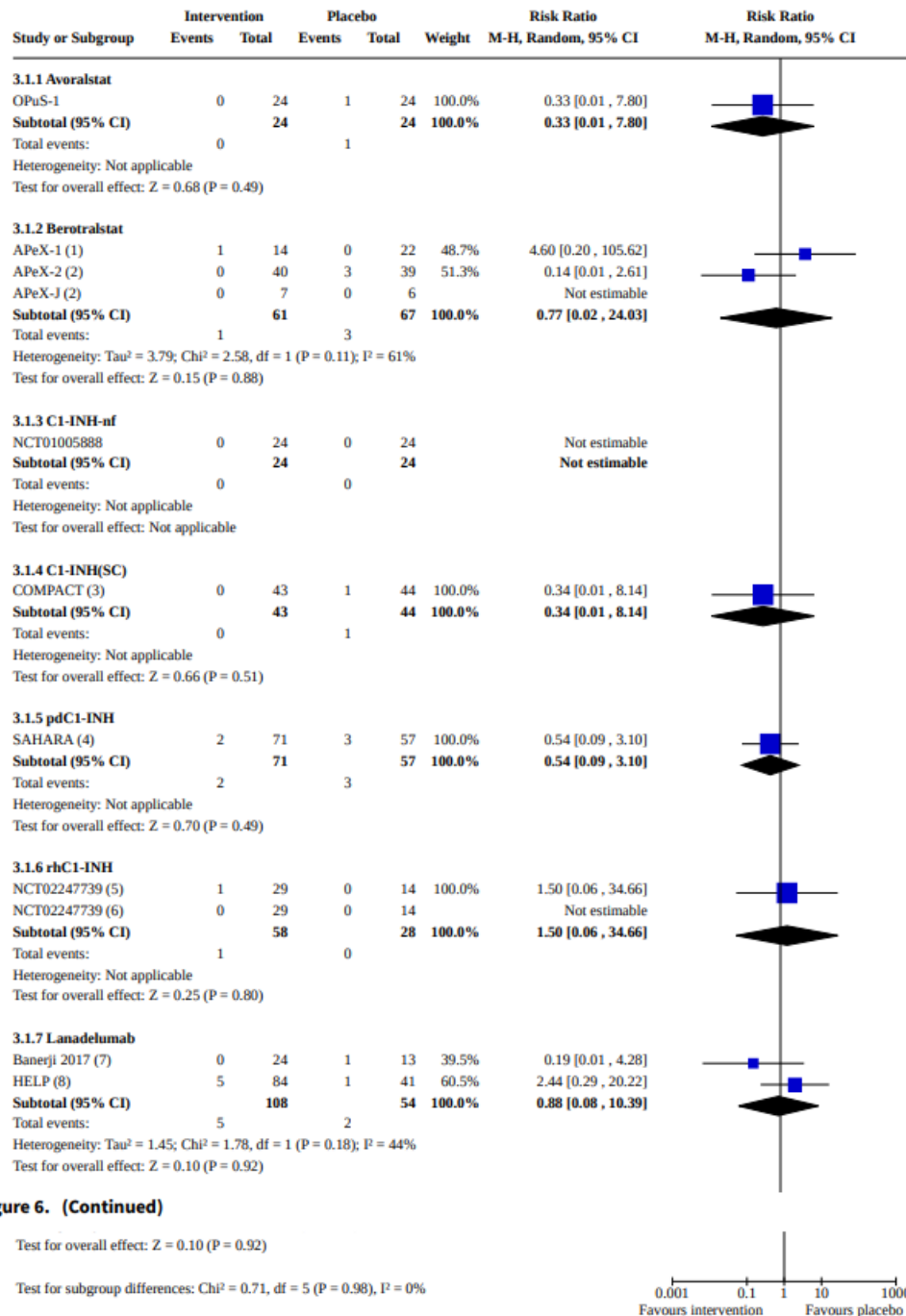


Figure 6. (Continued)

Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)

Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.71, df = 5 (P = 0.98), I<sup>2</sup> = 0%

**Footnotes**

- (1) 125 mg, once per day
- (2) 150 mg, once per day
- (3) 60 IU/kg
- (4) 2000 IU
- (5) 50 IU/kg, twice per week
- (6) 50 IU/kg, once per week
- (7) 30 mg, 100 mg, 300 mg and 400 mg every 2 weeks combined
- (8) 150 mg and 300 mg every 4 weeks plus 300 mg every 2 weeks combined

Bron: Cochrane review van Beard et al.<sup>6</sup>

- 
- <sup>1</sup> EMA. SmPC berotralstat (Orladeyo). 2021.
- <sup>2</sup> EMA. EPAR berotralstat (Orladeyo). 2021.
- <sup>3</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/c1\\_esteraseremmer](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/c1_esteraseremmer)
- <sup>4</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lanadelumab>
- <sup>5</sup> Zorginstituut Nederland. 2023. GVS beoordeling lanadelumab (Takhzyro®). Te raadplegen via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/04/28/gvs-advies-lanadelumab-takhzyro>
- <sup>6</sup> Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Nov 3;11(11):CD013403. doi: 10.1002/14651858.CD013403.pub2. PMID: 36326435; PMCID: PMC9632406.
- <sup>7</sup> Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(1):164-72.e9.
- <sup>8</sup> Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, et al. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2305-14.e4
- <sup>9</sup> Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy.* 2021;76(6):1789-99.
- <sup>10</sup> Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016; 71: 1203-9.
- <sup>11</sup> Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77: 1961-90.



# Budgetimpactanalyse van berotralstat (Orladeyo®) voor de indicatie routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | 20 maart 2025

# Colofon

Zaaknummer	2023050100
Volgnummer	
Contactpersoon	Dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	R. Efe
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	BioCryst Ireland Limited

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>5</b>
2.1	Aantal patiënten	5
2.1.1	Aantal patiënten – scenarioanalyse 1	6
2.2	Substitutie	7
2.2.1	Base case	7
2.2.2	Scenarioanalyse 1	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.3.1	Kosten per patiënt per jaar – scenarioanalyse 2	8
2.4	Aannames	8
<b>3</b>	<b>Budgetimpact</b>	<b>10</b>
3.1	Budgetimpact - base case analyse	10
3.2	Budgetimpact – scenarioanalyse 1	10
3.3	Budgetimpact – scenarioanalyse 2	10
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>12</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van berotralstat (Orladeyo®) op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Berotralstat (Orladeyo®) is geregistreerd voor 'routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder'.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Momenteel zijn er zes geneesmiddelen geïndiceerd voor de behandeling van aanvallen van HAE. Dit betreft de volgende geneesmiddelen:

- C1-esteraseremmers (Berinert SC® en Cinryze®)
- Conestat alfa (Ruconest®)
- Icatibant, een bradykininereceptor type 2 antagonist
- Lanadelumab (Takhzyro)

Berotralstat is geïndiceerd voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van HAE bij patiënten van 12 jaar en ouder. Van alle beschikbare geneesmiddelen zijn naast berotralstat uitsluitend lanadelumab en de C1-esteraseremmers Berinert SC® en Cinryze® geïndiceerd voor de preventie van HAE. Berotralstat wordt oraal toegediend. Lanadelumab en Berinert® worden subcutaan toegediend voor deze indicatie. Cinryze® wordt intraveneus toegediend. Dit zijn allemaal GVS-middelen.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

De prevalentie van HAE wordt door het Nederlands Huisarts Genootschap (NHG) geschat op 1 op 50.000. Op basis van cijfers uit de GIP-databank werden er 230 patiënten met HAE medicamenteus behandeld in 2023.[1] Dit aantal is echter een combinatie van gebruikers van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor routinepreventie en voor acute behandeling van HAE-aanvallen. Het is daarom niet mogelijk om op basis van de GIP databank alleen vast te stellen wat het aantal patiënten is dat mogelijk in aanmerking komt voor een behandeling met berotralstat.

Het aantal HAE patiënten dat per jaar LTP behandeling zal krijgen is daarom gebaseerd op een eerdere BIA van lanadelumab (Takhzyro®) voor deze indicatie uit april 2023 waarin gebruik is gemaakt van klinische expert input om het aantal patiënten te schatten.[2] De klinische expert schatte in dat er in 2023 26 patiënten met HAE in aanmerking zouden komen voor een profylactische behandeling en dat dit jaarlijks met 6 patiënten zou toenemen. Uit de GIP-databank gegevens blijkt dat in 2023 (jaar 1 uit de tabel hierboven) al 26 patiënten gebruik maakten van lanadelumab. Voor 2024 schatte de klinische expert in dat 32 patiënten in aanmerking zouden komen voor een profylactische behandeling. Uit voorlopige GIP-databank gegevens (gegevens tot en met oktober 2024) blijkt dat in 2024 49 patiënten gebruikmaakten van lanadelumab.<sup>1</sup> De schatting van de expert lijkt dus een onderschatting te zijn geweest aangezien het aantal lanadelumab gebruikers hoger is dan het totaal aantal HAE patiënten geschat door de klinische expert, en er ook nog patiënten profylactisch behandeld worden met Berinert SC® en Cinryze®.

Het uitgangspunt in de base case van deze BIA is dat 49 patiënten gebruikmaken van lanadelumab (gebaseerd op de GIP-databank). Daarnaast wordt aangenomen dat 10 patiënten Cinryze® gebruiken en 5 patiënten Berinert SC®, gebaseerd op klinische expert input. Verder wordt aangenomen dat er jaarlijks 6 nieuwe patiënten bij komen, die allemaal lanadelumab zullen gebruiken. In Tabel 1 hieronder staat de schatting van het aantal patiënten met HAE in jaar 1 t/m 3 in deze BIA dat potentieel in aanmerking komt voor profylactische behandeling. Jaar 0 in de tabel is het jaar 2024.

Tabel 1. Schatting aantal patiënten

	Jaar 0	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Lanadelumab	49	55	61	67
<i>Waarvan prevalentie patiënten</i>	<i>n.v.t.</i>	49	55	61
<i>Waarvan nieuwe patiënten (6 per jaar)</i>	<i>n.v.t.</i>	6	6	6
Berinert SC	5	5	5	5
Cinryze	10	10	10	10
<b>Totaal*</b>	<b>64</b>	<b>70</b>	<b>76</b>	<b>82</b>

\*Het totaal wijkt af van de individuele getallen vanwege afronding.

Met de komst van berotralstat zal het gebruik van bestaande geneesmiddelen verschuiven. Het Zorginstituut neemt aan dat er alleen substitutie zal plaatsvinden met lanadelumab. Dit heeft te maken met vergelijkbare overwegingen om te kiezen voor lanadelumab en berotralstat. Lanadelumab en berotralstat hebben namelijk een groter gebruiksgemak vergeleken met Cinryze® (respectievelijk subcutaan en oraal ten opzichte van intraveneus), en beide middelen hebben lagere jaarlijkse kosten per patiënt vergeleken met Berinert SC® (zie paragraaf 2.3). Aangezien lanadelumab al 2 jaar geleden is geïntroduceerd op de markt, verwacht het Zorginstituut dat de substitutie van Berinert SC® en Cinryze® destijds dus al heeft plaatsgevonden met de introductie van lanadelumab. Er zal in deze BIA geen substitutie van Berinert® of Cinryze® plaatsvinden met berotralstat. Voor de nieuwe patiënten gaat het

<sup>1</sup> De GIP-databank gegevens uit 2024 is echter nog incompleet, wat betekent dat het totaal aantal gebruikers van lanadelumab in 2024 nog hoger zou kunnen zijn.

Zorginstituut ervan uit dat jaarlijks 2 patiënten berotralstat zullen gebruiken en 4 patiënten lanadelumab. Deze aannahme is gebaseerd op klinische expert input. Daarnaast neemt het Zorginstituut aan dat de komst van berotralstat zal leiden tot substitutie van prevalentie lanadelumab gebruikers, oplopend van 20% in jaar 1, naar 35% in jaar 2 tot 50% in jaar 3. In Tabel 2 hieronder staat een overzicht van het aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 in de BIA met de introductie van berotralstat.

Tabel 2. Aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 - basecase

	Jaar 0	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Berotralstat	0	12	21	31
<i>Waarvan nieuwe patiënten (100% substitutie met lanadelumab)</i>	0	2	2	2
<i>Waarvan vervolgjaar nieuwe patiënten</i>	0	0	2	4
<i>Waarvan substitutie prevalentie patiënten lanadelumab (20% in jaar 1, 35% in jaar 2 en 50% in jaar 3)</i>	0	10	17	25
Lanadelumab	49	43	40	37
Beriner SC	5	5	5	5
Cinryze	10	10	10	10
<b>Totaal*</b>	<b>64</b>	<b>70</b>	<b>76</b>	<b>82</b>

\*Het totaal wijkt af van de individuele getallen vanwege afronding.

#### Indicatieverbreding/off-label gebruik

Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke indicatieverbreding of off-label gebruik van berotralstat.

### 2.1.1 Aantal patiënten – scenarioanalyse 1

Er bestaat grote onzekerheid over het aantal patiënten met HAE dat in aanmerking komt voor profylactische behandeling. Zoals eerder benoemd, lijken de schattingen van de klinische expert in een eerdere BIA van lanadelumab (Takhzyro®) een onderschatting te zijn geweest van het aantal patiënten dat profylactisch behandeld wordt voor HAE. Ook is de groei in het aantal patiënten over de tijd en verdeling van de patiënten over de verschillende behandelopties geheel gebaseerd op expert opinie. Daarnaast kan verwacht worden dat er nog een groep patiënten in aanmerking komt voor profylactische behandeling van HAE. Er lopen bijvoorbeeld momenteel meerdere registratiestudies waaraan ook HAE-patiënten in Nederland deelnemen: in een eerdere BIA lanadelumab (Takhzyro®) werd door de klinische expert ingeschat dat dit 35 patiënten waren. In de base case is geen rekening gehouden met het in aanmerking komen voor profylactische behandeling van deze patiënten. Om deze redenen heeft het Zorginstituut gekozen een scenarioanalyse toe te voegen waarbij er wordt uitgegaan van een groter aantal nieuwe patiënten per jaar.

In de scenarioanalyse wordt ervan uitgegaan dat het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor profylactische behandeling met HAE zal toenemen met de komst van berotralstat. Berotralstat heeft namelijk een groter gebruiksgemak dan bestaande middelen en het is daardoor mogelijk dat het gemakkelijker voorgeschreven gaat worden door artsen. In deze BIA gaat het Zorginstituut uit van jaarlijks 4 extra nieuwe patiënten dat gebruik zal maken van berotralstat. Het aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 van deze scenarioanalyse is weergegeven in Tabel 3 hieronder.

Tabel 3. Aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 – scenarioanalyse 1

	Jaar 0	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Berotralstat	0	16	29	43
<i>Waarvan nieuwe patiënten door komst berotralstat (geen substitutie)</i>	0	4	4	4
<i>Waarvan nieuwe patiënten (100% substitutie met lanadelumab)</i>	0	2	2	2

<i>Waarvan vervolgjaar nieuwe patiënten</i>	0	0	6	12
<i>Waarvan substitutie prevalentie patiënten lanadelumab (20% in jaar 1, 35% in jaar 2 en 50% in jaar 3)</i>	0	10	17	25
Lanadelumab	49	43	40	37
Beroltra SC	5	5	5	5
Cinryze	10	10	10	10
<b>Totaal*</b>	<b>64</b>	<b>74</b>	<b>84</b>	<b>94*</b>

\*Het totaal wijkt af van de individuele getallen vanwege afronding.

Daarnaast heeft de patiëntenvereniging tijdens de consultatieronde aangegeven dat een deel van de patiëntengroep nog gebruik maakt van danazol als lange termijn profylaxe. De patiëntenvereniging verwacht dat een deel van deze patiënten op korte termijn zal overstappen naar lanadelumab, maar verwacht dat een aanzienlijk deel van deze patiënten op termijn voor berotralstat zal kiezen vanwege het grotere gebruiksgemak. Het Zorginstituut houdt in deze scenarioanalyse geen rekening met substitutie van danazol, omdat onduidelijk is hoeveel patiënten dit gebruiken.

## 2.2 Substitutie

### 2.2.1 Base case

Er wordt uitgegaan van substitutie met lanadelumab. Van de prevalentie lanadelumab patiënten, zal 20% in jaar 1, 35% in jaar 2 en 50% in jaar 3 worden gesubstitueerd door berotralstat. Daarnaast zullen jaarlijks 2 van de 6 nieuwe patiënten gebruikmaken van berotralstat in plaats van lanadelumab. Dit komt neer op 12 patiënten in jaar 1, 21 patiënten in jaar 2 en 31 patiënten in jaar 3 (zie ook tabel Tabel 2).

### 2.2.2 Scenarioanalyse 1

In deze scenarioanalyse gaat het Zorginstituut ervan uit dat met de komst van berotralstat, jaarlijks 4 extra nieuwe patiënten gebruik zullen maken van profylactische behandeling met berotralstat. Het aantal patiënten ter substitutie met lanadelumab wijkt dus niet af van de base case, en komt neer op 12 patiënten in jaar 1, 21 patiënten in jaar 2 en 31 patiënten in jaar 3 (zie ook Tabel 3).

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### *Berotralstat*

De AIP van berotralstat is €11.228 per verpakking met 28 capsules van 150 mg.[3] Dit komt neer op €401 per capsule van 150 mg. De aanbevolen dosering is 150 mg 1x per dag. De totale kosten per patiënt per jaar zijn €146.365 (365\*€11.228).

### *Lanadelumab*

DE AIP van Takhzyro® is €12.793,81 per flacon van 300 mg.[4] De aanbevolen dosering is 300 mg om de 2 weken. De SmPC vermeldt verder dat bij patiënten die behandeld worden en stabiel vrij zijn van aanvallen, overgestapt kan worden op een dosering van 300 mg om de 4 weken.[5] In de BIA van lanadelumab werd op basis van klinische expert input op basis van internationale ervaring met lanadelumab er van uitgegaan dat: 80% van alle patiënten 300 mg per 4 weken zullen krijgen en dat 20% van alle patiënten op 300 mg per 2 weken zullen blijven staan. In deze BIA wordt dit overgenomen. Deze aanname is bevestigd door een klinische expert.

Een behandelingschema van 300 mg per 4 weken komt neer op 13 toedieningen per jaar, met jaarlijkse kosten per patiënt van €166.319,53. (=13\*€12.793,81). Een behandelingschema van 300 mg per 2 weken komt neer op 26 toedieningen per jaar, met jaarlijkse kosten per patiënt van €332.639,06 (=26\*€12.793,81). De gewogen gemiddelde kosten per patiënt per jaar zijn daarmee: €199.583,44 (=80%\*€166.319,53+20%\*€332.639,06).

### Overige middelen

De kosten van Berinert SC® liggen rond de €600.000 per patiënt per jaar. De kosten van Cinryze® liggen rond de €120.000 per patiënt per jaar. Aangezien er in deze BIA niet wordt gerekend met substitutie van Berinert SC® en Cinryze®, is de berekening van de kosten van deze middelen hier verder niet uitgewerkt.

In Tabel 4 staat een overzicht van de berekening van de kosten per patiënt per jaar van berotralstat en lanadelumab.

Tabel 4. Kosten per patiënt van berotralstat en vergelijkende behandeling

	Berotralstat	Lanadelumab
Dosering	150 mg 1x/dag	80%: 300 mg/4 weken 20%: 300 mg/2 weken
AIP	€11.228 per verpakking 28 stuks 150 mg	€12.793,81 per flacon van 300 mg
Kosten per toediening	€401	€12.793,81
Aantal toedieningen per jaar	365	80%: 13 20%: 26
Kosten per patiënt per jaar	€146.365	€199.583

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

### 2.3.1 Kosten per patiënt per jaar – scenarioanalyse 2

De kosten van lanadelumab zijn gebaseerd op de aanname dat 80% van alle patiënten 300 mg per 4 weken zullen krijgen en dat 20% van alle patiënten op 300 mg per 2 weken zullen blijven staan. Aangezien dit een dosisverlaging betreft met een grote invloed op de hoogte van de kosten per patiënt per jaar, en het onduidelijk is of dit daadwerkelijk in de praktijk wordt toegepast, voegt het Zorginstituut een scenarioanalyse toe waarbij de dosering van lanadelumab voor 100% 300 mg per 2 weken is. De kosten per patiënt per jaar komen daarmee neer op €332.639 (=€12.793,81\*26). Het uitgangspunt van de rest van deze scenarioanalyse is gelijk aan de basecase analyse (aantal patiënten en substitutie). De klinische expert heeft tijdens de consultatieronde aangegeven dat de dosisverdeling 80%/20% de klinische praktijk reflecteert. De patiëntenvereniging heeft tijdens de consultatieronde aangegeven de indruk te hebben dat het grootste deel van de gebruikers van lanadelumab de 300 mg per 2 weken frequentie aanhoudt. Het Zorginstituut heeft er daarom voor gekozen deze scenarioanalyse in de BIA te laten staan.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In 2024 waren er 49 gebruikers van lanadelumab
- In 2024 waren er 10 patiënten die profylactisch werden behandeld voor HAE met Cinryze
- In 2024 waren er 5 patiënten die profylactisch werden behandeld voor HAE met Berinert SC®
- Patiënten in klinische studies komen niet in aanmerking voor behandeling in jaar 1 t/m 3 van deze BIA
- Jaarlijks komen er 6 nieuwe patiënten bij, bij de introductie van berotralstat zullen jaarlijks 2 van deze patiënten berotralstat gebruiken en 4 patiënten lanadelumab. Zonder berotralstat gebruiken al deze patiënten lanadelumab.
- Er vindt geen substitutie plaats van berotralstat met Cinryze® en Berinert SC®
- Er vindt substitutie plaats van prevalentie lanadelumab gebruikers met berotralstat, met 20% in jaar 1, 35% in jaar 2 en 50% in jaar 3

- Scenarioanalyse 1: er komen jaarlijks 4 nieuwe patiënten bij met de komst van berotralstat
- 80% van alle lanadelumab patiënten krijgen 300 mg per 4 weken, 20% van alle lanadelumab patiënten krijgen 300 mg per 2 weken
- Scenarioanalyse 2: 100% van de lanadelumab patiënten krijgen 300 mg per 2 weken
- Er wordt aangenomen dat patiënten chronisch behandeld worden
- Er wordt geen rekening gehouden met stakers

## 3 Budgetimpact

### 3.1 Budgetimpact - base case analyse

In Tabel 5 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer berotralstat aan het bestaande behandelingenarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van HAE bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van berotralstat bedraagt **€1,8 miljoen** in jaar 1, **€3,1 miljoen** in jaar 2 en **€4,5 miljoen** in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de kostenbesparing **€0,6 miljoen** in jaar 1, **€1,1 miljoen** in jaar 2 en **€1,6 miljoen** in jaar 3.

Tabel 5. Budgetimpact - base case analyse

	Aantal patiënten	Kosten berotralstat	Kosten lanadelumab	Budgetimpact
<b>Jaar 1</b>	12	€ 1.756.380	€ 2.395.001	-€ 638.621
<b>Jaar 2</b>	21	€ 3.073.665	€ 4.191.252	-€ 1.117.587
<b>Jaar 3</b>	31	€ 4.537.315	€ 6.187.087	-€ 1.649.772

### 3.2 Budgetimpact – scenarioanalyse 1

In Tabel 6 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact voor de scenarioanalyse waarbij 4 extra nieuwe patiënten per jaar in aanmerking komen voor berotralstat.

Het macrokostenbeslag van berotralstat bedraagt **€2,3 miljoen** in jaar 1, **€4,2 miljoen** in jaar 2 en **€6,3 miljoen** in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact een kostenbesparing van **€53 duizend** in jaar 1, meerkosten van **€53 duizend** in jaar 2 en **€107 duizend** in jaar 3.

Tabel 6. Budgetimpact – scenarioanalyse 1

	Aantal patiënten	Kosten berotralstat	Aantal pt substitutie lanadelumab	Kosten lanadelumab	Budgetimpact
Jaar 1	16	€ 2.341.840	12	€ 2.395.001	- €53.161
Jaar 2	29	€ 4.244.585	21	€ 4.191.252	€ 53.333
Jaar 3	43	€ 6.293.695	31	€ 6.187.087	€ 106.608

### 3.3 Budgetimpact – scenarioanalyse 2

In Tabel 7 staat een overzicht van het macrokosten beslag en totale budgetimpact voor de scenarioanalyse waarbij de kosten van lanadelumab zijn gebaseerd op een dosis van 300 mg per 2 weken.

Het macrokostenbeslag van berotralstat bedraagt **€1,8 miljoen** in jaar 1, **€ 3,1 miljoen** in jaar 2 en **€ 4,5 miljoen** in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de kostenbesparing **€2,2 miljoen** in jaar 1, **€3,9 miljoen** in jaar 2 en **€5,8 miljoen** in jaar 3.

Tabel 7. Budgetimpact - scenarioanalyse 2

	Aantal patiënten	Kosten berotralstat	Kosten lanadelumab	Budgetimpact
<b>Jaar 1</b>	12	€ 1.756.380	€ 3.991.669	-€ 2.235.289
<b>Jaar 2</b>	21	€ 3.073.665	€ 6.985.420	-€ 3.911.755
<b>Jaar 3</b>	31	€ 4.537.315	€ 10.311.811	-€ 5.774.496

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er **31** patiënten ( $\geq 12$  jaar) met terugkerende aanvallen van HAE gebruik gaan maken van berotralstat voor routineprofylaxe in jaar 3 van deze BIA. De kosten per patiënt per jaar bedragen **€146.365**. Er vindt substitutie plaats van lanadelumab, waarvan de kosten per patiënt per jaar **€199.583** bedragen.

In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van berotralstat **€ 4,5 miljoen**. Rekening houdend met substitutie van lanadelumab, komt het budgetimpact in hetzelfde jaar uit op een kostenbesparing van **€ 1,6 miljoen**.

Er bestaat grote onzekerheid omtrent het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling, de groei over de tijd, de verdeling van de patiënten over de verschillende behandelmogelijkheden, en de substitutie. Het Zorginstituut heeft er daarom voor gekozen om een scenarioanalyse uit te voeren, waarin ervan uitgegaan wordt dat het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor profylactische behandeling met HAE zal toenemen met de komst van berotralstat (4 nieuwe patiënten per jaar). Berotralstat heeft namelijk een groter gebruiksgemak dan bestaande middelen en het is daardoor mogelijk dat het gemakkelijker voorgeschreven gaat worden door artsen. Deze scenarioanalyse resulteert in **43** patiënten die in jaar 3 gebruik zullen maken van berotralstat. In jaar 3 van de scenarioanalyse bedraagt het macrokostenbeslag van berotralstat **€ 6,3 miljoen**. Rekening houdend met substitutie van lanadelumab, komt het budgetimpact in hetzelfde jaar van de scenarioanalyse uit op meerkosten van **€ 107 duizend**.

Ook bestaat onzekerheid over de dosering van lanadelumab in de praktijk. Het Zorginstituut heeft er daarom voor gekozen om een scenarioanalyse uit te voeren waarbij de kosten van lanadelumab gebaseerd zijn op 300 mg per 2 weken. Dit scenarioanalyse resulteert in kosten per patiënt per jaar van **€332.639** voor lanadelumab. In deze scenarioanalyse komt de kostenbesparing uit op **€ 5,8 miljoen** in jaar 3.

## 5 Referenties

1. GIPdatabank., *Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep B06A : Overige hematologische middelen*. 2024.
2. Zorginstituut Nederland., *GVS-advies lanadelumab (Takhzyro®)*. 2023.
3. Registratiehouder berotralstat., *BIA rapport registratiehouder berotralstat (Orladeyo®)*. 2024.
4. Z-index., *taxe februari 2025*. 2025.
5. EMA., *SmPC Takhzyro®*. 2023.