

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Donidalorsen (Dawnzera[®])

Otsuka Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.02.2026

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 7 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 8 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 9 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 33 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 37 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 39 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 9 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 29 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 35 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 36 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 37 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 37 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------------------|--|
| AE-QoL | Angioedema Quality of Life Questionnaire |
| AECT | Angioedema Control Test |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| C1-INH | C1-Esterase-Inhibitor |
| EU | Europäische Union |
| EU-Dossier | Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise. |
| EQ-5D-5L VAS | European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale |
| GAD-7 | Generalized Anxiety Disorder 7 |
| G-BA | Gemeinsamen Bundesausschuss |
| Gemeinsame klinische Bewertung | Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282 |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HAE | Hereditäre Angioödem |
| i.v. | intravenös |
| LTP | Langzeit-Prophylaxe (<i>Long-term prophylaxis</i>) |
| PGI-C | Patient Global Impression of Change |
| PGI-S | Patient Global Impression of Severity |
| PT | Preferred Term nach MedDRA |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| s.c. | subkutan (<i>subcutaneously</i>) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|---------------------------|---|
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| Verordnung (EU) 2021/2282 | Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU |
| WPAI | Work Productivity and Activity Impairment |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

Hinweis zu dem geschlechtsspezifischen Sprachgebrauch: Das genutzte Maskulinum schließt alle Personen mit ein und es wird aufgrund des Leseflusses auf das Gendern im Text verzichtet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Otsuka Pharma GmbH |
| Anschrift: | Otsuka Pharma GmbH Europa-Allee 52 60327 Frankfurt am Main |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. |
| Anschrift: | Herikerbergweg 292 1101 CT Amsterdam Niederlande |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Donidalorsen |
| Handelsname: | Dawnzera® |
| ATC-Code: | B06AC09 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 50790 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 20279122 (1 Stück) 20279139 (3 Stück) |
| ICD-10-GM-Code | D84.1 Defekte im Komplementsystem C1-Esterase-Inhibitor [C1-INH]-Mangel |
| Alpha-ID | I125090 HAE (Hereditäre Angioödem) |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| Dawnzera [®] ist indiziert für die routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. | 19.01.2026 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Keine weiteren Anwendungsgebiete | - |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren | Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat oder Garadacimab |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>HAE: hereditären Angioödems</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12.03.2025 fand ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. In dem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2024-B-312) wurde durch den G-BA eine „Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Donidalorsen festgelegt.

Otsuka Pharma GmbH (kurz Otsuka) folgt dieser Festlegung und sieht zusätzlich Garadacimab als mögliche zVT für Donidalorsen an. Somit handelt es sich bei der zVT für Donidalorsen um eine „Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat oder Garadacimab“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Am 19.01.2026 wurde die Zulassung für Donidalorsen für die routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren durch die Europäische Kommission erteilt. Die Zulassung bestätigt die Wirksamkeit und die klinische Relevanz anhand der zulassungsrelevanten Studie OASIS-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HAE. Zusätzlich wurde die langfristige Wirksamkeit von Donidalorsen anhand von offenen Langzeitstudien bestätigt.

Das vorliegende Dossier beschäftigt sich mit der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Donidalorsen im Vergleich zur zVT „Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat oder Garadacimab“. Der Zusatznutzen wird auf der Basis von patientenrelevanten Endpunkten aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit hergeleitet. Das HAE ist gekennzeichnet durch unvorhersehbare, wiederkehrende, potenziell lebensbedrohliche und schmerzhafte Schwellungen, die als HAE-Attacken bezeichnet werden und die Patienten nicht nur funktionell beeinträchtigen, sondern auch die Lebensqualität der Patienten bleibend stark beeinträchtigen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Beantwortung der Fragestellung wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche nach direkt vergleichender Evidenz von Donidalorsen gegenüber der zVT durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wurden Studien als relevant identifiziert, wenn diese die Kriterien *Population* (entsprechend dem Anwendungsgebiet von Donidalorsen), *Intervention* (gemäß der Fachinformation von Donidalorsen), dem *Komparator* (C1-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat oder Garadacimab), *Endpunkte* (patientenrelevanten Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit), *Studientyp* (Randomized Controlled Trial, RCT), *Studiendauer* (≥ 24 Wochen) und *Publikationstyp* (ausführliche Beschreibung der Methoden und Ergebnisse vorhanden) erfüllten.

Da keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert werden konnte, wurde zusätzlich nach Studien für einen indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo gesucht. Die Studien mussten ebenfalls die beschriebenen Kriterien für Population, Intervention, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer und Publikationstyp erfüllen. Bezüglich des Studienkomparators wurden Studien mit dem Komparator Placebo für den indirekten Vergleich berücksichtigt. Der G-BA hat unter anderem den Wirkstoff Berotralstat als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie für Donidalorsen bestimmt. In der systematischen Literaturrecherche wurde daher nach Studien mit Berotralstat und dem Komparator Placebo gesucht. Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien stellen sicher, dass nur RCT, welcher der Evidenzstufe Ib entsprechen, für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es wurden die Studien OASIS-HAE sowie die Studien APeX-2 und APeX-J für einen indirekten Vergleich identifiziert.

Datenquellen

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Donidalorsen erfolgte anhand eines indirekten Vergleiches nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo. Die Grundlage für den indirekten Vergleich bildet die RCT OASIS-HAE, in der über 24 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Donidalorsen im Vergleich mit Placebo zur Langzeit-Prophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) bei Patienten mit wiederkehrenden HAE-Attacken ab einem Alter von 12 Jahren untersucht wurde. Zusätzlich wurde für den indirekten Vergleich die Meta-Analyse der randomisierten Studien APeX-2 und APeX-J herangezogen, in welcher über 24 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat im Vergleich zu Placebo zur LTP bei Patienten

mit wiederkehrenden HAE-Attacken ab einem Alter von 12 Jahren untersucht wurde (Datenquelle ist das Dossier zu Berotralstat).

OASIS-HAE

Bei der Studie OASIS-HAE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie, die multizentrisch und international durchgeführt wurde. Zu Beginn der Screening-Periode wurden 90 Patienten in dem Verhältnis 2:1 auf die Kohorten A (Donidalorsen monatlich) und B (Donidalorsen alle 2 Monate) randomisiert. Nach einer Screening-Periode von bis zu 8 Wochen wurden die Patienten in den Kohorten 3:1 auf 80 mg Donidalorsen oder Placebo randomisiert. In der 24-wöchigen Behandlungs-Periode erhielten die Patienten in Kohorte A monatlich und in Kohorte B alle 2 Monate subkutan (s.c.) Donidalorsen bzw. Placebo. Somit wurden 45 Patienten monatlich und 23 Patienten alle 2 Monate mit Donidalorsen behandelt. 22 Patienten wurden über den Studienverlauf mit Placebo behandelt. Die Studie endete mit einer 13-wöchigen Post-Treatment-Periode, alternativ konnten die Patienten an der Open-Label-Studie OASIS Plus teilnehmen.

Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J

Bei den Studien APeX-2 (NCT03485911) und APeX-J (NCT03873116) handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase 3 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat als orale Behandlung zur LTP bei Patienten ab 12 Jahren mit HAE. In den Studien wurden die Patienten in dem Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlung mit Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. In der 24-wöchigen Behandlungs-Periode wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der täglichen Behandlung mit Berotralstat oder Placebo evaluiert. Darüber hinaus wurde für weitere 24 Wochen ausschließlich die Sicherheit von Berotralstat beurteilt, anschließend konnten die Patienten an einer offenen Langzeitbeobachtung teilnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J wurde nur die 24-wöchige zulassungskonforme Behandlung mit 150 mg Berotralstat berücksichtigt.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien OASIS-HAE sowie der Studien APeX-2 und APeX-J und der erhobenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Ähnlichkeit der Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J

Die Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J haben die gleiche Patientenpopulation rekrutiert und die Operationalisierung der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist zwischen den Studien vergleichbar (Abschnitt 4.3.2.1.2.3 in Modul 4). Alle 3 Studien weisen eine hohe Ergebnissicherheit auf und die Ähnlichkeitsannahme bezüglich Studiendesign, Patientenpopulation, Komparator und patientenrelevanter Endpunkte ist gegeben:

- Alle 3 Studien sind randomisierte und kontrollierte Studien mit einer Behandlungsphase von 24 Wochen und einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Die 3 Studien wurden hauptsächlich in westlichen Studienzentren (Europa und Nordamerika) durchgeführt, darunter auch Studienzentren in Deutschland. Daher entsprechen die Studien auch dem deutschen Versorgungsstandard und die Studienergebnisse sind auf den deutschen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Versorgungskontext vollständig übertragbar. Die Studie APeX-J wurde ausschließlich in Studienzentren in Japan durchgeführt, allerdings handelt es sich bei der Studie APeX-J um eine kleine Studie, aus der nur 13 Patienten in die Analyse eingingen, im Vergleich zu den Studien OASIS-HAE und APeX-2 sind dies deutlich weniger Patienten, daher sind die festgestellten Unterschiede als vernachlässigbar einzuschätzen.

- In den Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J wurden nur Patienten ab 12 Jahren mit einer bestätigten HAE-Diagnose eingeschlossen, welche in der Run-in-Periode mindestens 2 HAE-Attacken pro Monat aufwiesen. Zwischen den einzelnen Behandlungsarmen der Studien sind die demografischen und klinischen Patientencharakteristika, sowie die patientenberichteten HAE-Charakteristika größtenteils ausbalanciert (Tabelle 4-18, Tabelle 4-19, Tabelle 4-150, Tabelle 4-151, Tabelle 4-152, Tabelle 4-153 und Tabelle 4-155 in Modul 4). Ebenso verhält es sich für die Studien zueinander: die Baseline Charakteristika Alter, Geschlecht, Ethnie, Abstammung und BMI sind in allen 3 Studien sehr ähnlich (Tabelle 4-155 in Modul 4). Geringe Unterschiede bestehen zu der kleinen Studie APeX-J, aus der nur 13 Patienten in die Analyse eingingen. Im Vergleich zu den Studien OASIS-HAE und APeX-2 sind dies deutlich weniger Patienten, daher sind die festgestellten Unterschiede als vernachlässigbar einzuschätzen.
- Der Brückenkomparator Placebo kann als hinreichend ähnlich operationalisiert zwischen den 3 Studien angesehen werden. In beiden Studienarmen der 3 Studien konnten die Patienten die gleichen Medikamente für die Akutbehandlung von HAE-Attacken bei Bedarf verwenden. Die verwendeten Medikamente wurden im elektronischen Tagebuch oder eCRF für alle Patienten dokumentiert. Zudem wurden vergleichbare Ergebnisse der mittleren HAE-Attacken pro Monat während der Behandlungsphase in den Placebo-Gruppen der Studien beobachtet (OASIS-HAE: 2,29 (Tabelle 4-25 in Modul 4); APeX-2: 2,47; APeX-J: 2,73 (Dossier zu Berotralstat {Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021 #73})).
- Der primäre Endpunkt in den 3 Studien ist die Anzahl der bestätigten zeitnormierten HAE-Attacken während der Behandlungsphase, darüber hinaus wurden weitere Operationalisierungen der HAE-Attacken in den Studien ausgewertet. Die HAE-Attacken mussten von den Patienten täglich mittels analoger oder digitaler Fragebögen dokumentiert werden. In allen 3 Studien wurden weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität (European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D-5L VAS), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)), gesundheitsbezogener Lebensqualität (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL) und Sicherheit (Unerwünschtes Ereignis, UE) erhoben. Die Operationalisierung dieser Endpunkte ist zwischen den Studien vergleichbar.

Die kritische Würdigung der genannten Kriterien bestätigt die Ähnlichkeit und Homogenität der einzelnen Studien. Die Durchführung eines belastbaren indirekten Vergleiches nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo von der Studie OASIS-HAE und der Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J ist möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Donidalorsen anhand der Studie OASIS-HAE und des indirekten Vergleiches nach Bucher gegenüber der zVT Berotralstat dargestellt. Für die einzelnen Endpunkte wird das Ausmaß des Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Schwere der Ereignisse entsprechend der AM-NutzenV bewertet (Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse des medizinischen Nutzens von Donidalorsen (OASIS-HAE) sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Donidalorsen gegenüber Berotralstat basierend auf dem indirekten Vergleich.

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|--|
| Anzahl der bestätigten HAE-Attacken | | | |
| Donidalorsen monatlich | | | |
| Anzahl der HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,19 [0,11; 0,35], < 0,0001 | Rate Ratio: 0,36 [0,19; 0,69], 0,0019 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Anzahl der HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,13 [0,06; 0,28], < 0,0001 | | |
| Donidalorsen alle 2 Monate | | | |
| Anzahl der HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,45 [0,26; 0,78], 0,0041 | Rate Ratio: 0,83 [0,46; 1,52], 0,5555 | |
| Anzahl der HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,40 [0,21; 0,75], 0,0042 | | |
| Anzahl von moderaten und schweren bestätigten HAE-Attacken | | | |
| Donidalorsen monatlich | | | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,18 [0,08; 0,41], 0,0001 | Rate Ratio: 0,24 [0,10; 0,61], 0,0025 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,11 [0,03; 0,34], 0,0001 | | |
| Donidalorsen alle 2 Monate | | | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,58 [0,29; 1,16], 0,1214 | Rate Ratio: 0,80 [0,37; 1,73], 0,5641 | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,59 [0,28; 1,26], 0,1728 | | |
| Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern | | | |
| Donidalorsen monatlich | | | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,15 [0,07; 0,31], < 0,0001 | Rate Ratio: 0,30 [0,14; 0,69], 0,0041 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,08 [0,03; 0,23], < 0,0001 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--|--|
| Donidalorsen alle 2 Monate | | | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,37 [0,19; 0,71], 0,0030 | Rate Ratio: 0,76 [0,36; 1,59], 0,4699 | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,33 [0,16; 0,71], 0,0042 | | |
| Anzahl der bestätigten laryngealen HAE-Attacken | | | |
| Donidalorsen monatlich | | | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,22 [0,04; 1,31], 0,0966 | Rate Ratio: 0,56 [0,08; 4,17], 0,5729 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,13 [0,03; 0,63], 0,0119 | | |
| Donidalorsen alle 2 Monate | | | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 1 - 25 | Rate Ratio: 0,25 [0,02; 2,65], 0,2507 | Rate Ratio: 0,65 [0,05; 8,02], 0,7335 | |
| Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken Woche 5 - 25 | Rate Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,9946 | | |
| Reduktion der Anzahl der bestätigten HAE-Attacken | | | |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 % | | | |
| Donidalorsen monatlich | | | |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 % Woche 1 - 25 | Risk Ratio: 3,26 [1,63; 6,50], 0,0008 Odds Ratio: 38,17 [7,52; 193,66], < 0,0001 Risk Difference: 0,62 [0,41; 0,82], < 0,0001 | Risk Ratio: 1,38 [0,56; 3,40], 0,4903 Odds Ratio: 8,63 [1,34; 55,68], 0,0234 Risk Difference: 0,23 [-0,09; 0,55], 0,1674 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 % Woche 5 - 25 | Risk Ratio: 3,42 [1,72; 6,80], 0,0004 Odds Ratio: 310,36 [11,63; 8280,38], 0,0006 Risk Difference: 0,66 [0,46; 0,86], < 0,0001 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|--|
| Donidalorsen alle 2 Monate | | | |
| Reduktion der Anzahl der HAE- Attacken um mindestens 50 % Woche 1 - 25 | Risk Ratio: 2,87 [1,40; 5,87], 0,0039 Odds Ratio: 10,45 [2,49; 43,83], 0,0013 Risk Difference: 0,51 [0,26; 0,76], 0,0001 | Risk Ratio: 1,21 [0,48; 3,05], 0,6852 Odds Ratio: 2,36 [0,43; 12,95], 0,3213 Risk Difference: 0,12 [-0,23; 0,47], 0,5030 | |
| Reduktion der Anzahl der HAE- Attacken um mindestens 50 % Woche 5 - 25 | Risk Ratio: 3,03 [1,49; 6,15], 0,0021 Odds Ratio: 14,80 [3,15; 69,41], 0,0006 Risk Difference: 0,55 [0,31; 0,80], < 0,0001 | | |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 70 % | | | |
| Donidalorsen monatlich | | | |
| Reduktion der Anzahl der HAE- Attacken um mindestens 70 % Woche 1 - 25 | Risk Ratio: 5,87 [2,03; 16,96], 0,0011 Odds Ratio: 32,46 [7,20; 146,42], < 0,0001 Risk Difference: 0,66 [0,48; 0,85] < 0,0001 | Risk Ratio: 1,77 [0,48; 6,56], 0,3947 Odds Ratio: 5,86 [0,95; 36,02], 0,0564 Risk Difference: 0,34 [0,09; 0,59], 0,0073 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Reduktion der Anzahl der HAE- Attacken um mindestens 70 % Woche 5 - 25 | Risk Ratio: 4,52 [1,84; 11,09], 0,0010 Odds Ratio: 34,74 [7,32; 164,87], < 0,0001 Risk Difference: 0,64 [0,44; 0,84], < 0,0001 | | |
| Donidalorsen alle 2 Monate | | | |
| Reduktion der Anzahl der HAE- Attacken um mindestens 70 % Woche 1 - 25 | Risk Ratio: 4,46 [1,48; 13,43], 0,0078 Odds Ratio: 9,40 [2,11; 41,96], 0,0033 Risk Difference: 0,47 [0,23; 0,72], 0,0002 | Risk Ratio: 1,34 [0,35; 5,15], 0,6658 Odds Ratio: 1,70 [0,28; 10,34], 0,5661 Risk Difference: 0,15 [-0,15; 0,45], 0,3176 | |
| Reduktion der Anzahl der HAE- Attacken um mindestens 70 % Woche 5 - 25 | Risk Ratio: 3,59 [1,41; 9,14], 0,0074 Odds Ratio: 9,17 [2,05; 41,09], 0,0038 Risk Difference: 0,47 [0,22; 0,72], 0,0003 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--|--|
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % | | | |
| Donidalorsen monatlich | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 1 - 25 | Risk Ratio: 3,59 [1,20; 10,70], 0,0221 Odds Ratio: 6,04 [1,54; 23,67], 0,0099 Risk Difference: 0,35 [0,15; 0,56], 0,0007 | Risk Ratio: 1,37 [0,28; 6,81], 0,6974 Odds Ratio: 2,01 [0,30; 13,36], 0,4717 Risk Difference: 0,24 [0,00; 0,49], 0,0525 | |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 5 - 25 | Risk Ratio: 6,84 [1,79; 26,16], 0,0049 Odds Ratio: 17,04 [3,36; 86,45], 0,0006 Risk Difference: 0,53 [0,35; 0,72], < 0,0001 | | |
| Donidalorsen alle 2 Monate | | | |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 1 - 25 | Risk Ratio: 2,87 [0,89; 9,23], 0,0771 Odds Ratio: 3,82 [0,85; 17,09], 0,0799 Risk Difference: 0,25 [0,01; 0,50], 0,0419 | Risk Ratio: 1,10 [0,21; 5,74], 0,9105 Odds Ratio: 1,27 [0,17; 9,31], 0,8155 Risk Difference: 0,14 [-0,14; 0,43], 0,3108 | |
| Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 5 - 25 | Risk Ratio: 5,26 [1,31; 21,09], 0,0191 Odds Ratio: 8,70 [1,56; 48,53], 0,0136 Risk Difference: 0,39 [0,15; 0,62], 0,0014 | | |
| Prozentualer Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke Woche 1 bis 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 6,84 [0,96; 48,77], 0,0549 Odds Ratio: 11,51 [0,84; 158,17], 0,0677 Risk Difference: 0,27 [0,10; 0,43], 0,0012 | Risk Ratio: 4,39 [0,27; 72,53], 0,4454 Odds Ratio: 7,19 [0,25; 204,97], 0,2483 Risk Difference: 0,25 [0,07; 0,43], 0,0074 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 4,78 [0,61; 37,75], 0,1376 Odds Ratio: 2,81 [0,11; 71,78], 0,5321 Risk Difference: 0,17 [-0,02; 0,36], 0,0757 | Risk Ratio: 3,07 [0,17; 54,49], 0,3015 Odds Ratio: 1,76 [0,04; 82,86], 0,7747 Risk Difference: 0,15 [-0,05; 0,36], 0,1481 | |
| Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme- oder Krankenhausaufenthalt führten | | | |
| Donidalorsen monatlich | Rate Ratio: 0,09 [0,01; 0,57], 0,0108 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Rate Ratio: 0,05 [0,00; 1,58], 0,0900 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|--|
| Angioedema Control Test | | | |
| Prozentsatz der Patienten, die auf Grundlage des AECT zu Woche 25 gut kontrolliert sind | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,38 [1,60; 3,55], < 0,0001 Odds Ratio: 11,37 [3,35; 38,61], 0,0001 Risk Difference: 0,50 [0,34; 0,66], < 0,0001 | | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 2,03 [1,33; 3,12], 0,0011 Odds Ratio: 4,96 [1,39; 17,71], 0,0137 Risk Difference: 0,38 [0,18; 0,57], 0,0001 | | |
| Veränderung des AECT gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: 5,61 (1,14) [3,34; 7,88], < 0,0001 | | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: 3,75 (1,3) [1,16; 6,34], 0,0051 | | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AECT zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,38 [1,60; 3,55], < 0,0001 Odds Ratio: 11,37 [3,35; 38,61], 0,0001 Risk Difference: 0,50 [0,34; 0,66], < 0,0001 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,91 [1,24; 2,96], 0,0035 Odds Ratio: 4,00 [1,15; 13,86], 0,0287 Risk Difference: 0,33 [0,14; 0,53], 0,0008 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AECT zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,12 [0,04; 0,34], 0,0001 Odds Ratio: 0,08 [0,02; 0,43], 0,0031 Risk Difference: -0,32 [-0,47; -0,17], < 0,0001 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,12 [0,03; 0,49], 0,0032 Odds Ratio: 0,08 [0,01; 0,71], 0,0231 Risk Difference: -0,32 [-0,47; -0,17], < 0,0001 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|--|
| Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-5L VAS | | | |
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des EQ-5D-5L VAS zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: 1,53 (3,54) [-5,53; 8,59], 0,6679 | MWD: -10,47 [-27,73; 6,79], 0,2343 Hedges 'g: -0,27 [-0,71; 0,18] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: 1,33 (4,08) [-6,79; 9,46], 0,7449 | MWD: -10,67 [-28,39; 7,06], 0,2381 Hedges 'g: -0,32 [-0,87; 0,22] | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des EQ-5D-5L VAS zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 6,50 [0,38; 110,43], 0,1953 Odds Ratio: NB [0,00; NB], 0,9946 Risk Difference: 0,12 [0,00; 0,24], 0,0452 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 4,79 [0,24; 94,53], 0,3031 Odds Ratio: NB [0,00; NB], 0,9948 Risk Difference: 0,08 [-0,05; 0,22], 0,2348 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des EQ-5D-5L VAS zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,73 [0,23; 2,33], 0,5996 Odds Ratio: 0,57 [0,14; 2,36], 0,4348 Risk Difference: -0,05 [-0,24; 0,14], 0,6157 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,48 [0,10; 2,35], 0,3643 Odds Ratio: 0,37 [0,06; 2,36], 0,2935 Risk Difference: -0,09 [-0,29; 0,10], 0,3479 | | |
| Patient Global Impression of Change | | | |
| Ergebnisse einer mindestens deutlichen Verbesserung des PGI-C gegenüber Baseline zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,99 [1,40; 6,37], 0,0047 Odds Ratio: 12,63 [3,40; 46,97], 0,0002 Risk Difference: 0,55 [0,31; 0,79], < 0,0001 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 2,78 [1,28; 6,06], 0,0100 Odds Ratio: 8,84 [2,11; 37,11], 0,0029 Risk Difference: 0,49 [0,22; 0,77], 0,0003 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|--|
| Patient Global Impression of Severity | | | |
| Ergebnisse der Verbesserung des PGI-S um ≤ 2 Punkte zu Woche 25 gegenüber Baseline | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 10,15 [1,48; 69,58], 0,0183 Odds Ratio: 33,68 [3,11; 364,91], 0,0038 Risk Difference: 0,51 [0,32; 0,70], < 0,0001 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 5,40 [0,72; 40,66], 0,1016 Odds Ratio: 12,03 [1,00; 144,42], 0,0498 Risk Difference: 0,24 [0,02; 0,47], 0,0348 | | |
| Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mittels WPAI | | | |
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Frage zu der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: -0,83 (0,63) [-2,09; 0,43], 0,1920 | MWD: -0,63 [-2,32; 1,06], 0,4632 Hedges 'g: -0,18 [-0,68; 0,32] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: -0,17 (0,73) [-1,61; 1,28], 0,8194 | MWD: 0,03 [-1,80; 1,87], 0,9713 Hedges 'g: 0,01 [-0,60; 0,62] | |
| Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite der Frage zu der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 1,47 [0,53; 4,03], 0,4574 Odds Ratio: 0,49 [0,00; NB], 1,0000 Risk Difference: 0,08 [-0,12; 0,29], 0,4208 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,43 [0,47; 4,41], 0,5283 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: 0,08 [-0,16; 0,32], 0,5206 | | |
| Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite der Frage zu der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 1,43 [0,47; 4,41], 0,5283 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: -0,10 [-0,23; 0,03], 0,1423 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,48 [0,05; 4,91], 0,5346 Odds Ratio: 0,54 [0,04; 6,58], 0,6258 Risk Difference: -0,05 [-0,19; 0,10], 0,5249 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|--|
| Generalized Anxiety Disorder 7- Fragebogen | | | |
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des GAD-7-Fragebogens zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: -0,02 (1,12) [-2,24; 2,21], 0,9875 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: 0,39 (1,3) [-2,19; 2,98], 0,7628 | | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des GAD-7 Fragebogens zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 1,96 [0,61; 6,22], 0,2563 Odds Ratio: 0,82 [0,11; 6,17], 0,8436 Risk Difference: 0,13 [-0,06; 0,32], 0,1858 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,91 [0,54; 6,72], 0,3116 Odds Ratio: 1,02 [0,12; 8,62], 0,9874 Risk Difference: 0,12 [-0,11; 0,35], 0,2881 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des GAD-7 Fragebogens zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,98 [0,19; 4,94], 0,9783 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: 0,00 [-0,15; 0,14], 0,9784 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,48 [0,05; 4,91], 0,5346 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: -0,05 [-0,19; 0,10], 0,5249 | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Angioedema Quality of Life Questionnaire | | | |
| Gesamtscore | | | |
| Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: -18,56 (4,58) [-27,67; -9,45], 0,0001 | MWD: -12,35 [-23,92; -0,79], 0,0363 Hedges 'g: -0,45 [-0,87; -0,02] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: -13,65 (5,21) [-24,02; -3,29], 0,0105 | MWD: -7,44 [-20,03; 5,14], 0,2462 Hedges 'g: -0,30 [-0,81; 0,21] | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|--|
| Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 12,22 [2,75; 54,27], 0,0010 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 3,45 [0,83; 14,29], 0,0873 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923 | | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,20 [1,07; 4,53], 0,0325 Odds Ratio: 5,58 [1,60; 19,53], 0,0071 Risk Difference: 0,33 [0,09; 0,56], 0,0063 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,91 [0,87; 4,20], 0,1060 Odds Ratio: 3,15 [0,82; 12,17], 0,0961 Risk Difference: 0,25 [-0,03; 0,53], 0,0773 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,17 [0,01; 3,93], 0,2666 Odds Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,9967 Risk Difference: -0,05 [-0,16; 0,05], 0,3116 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,96 [0,06; 14,37], 0,9743 Odds Ratio: 1,00 [0,05; 18,84], 1,0000 Risk Difference: 0,00 [-0,12; 0,12], 0,9744 | | |
| Domäne Angst/Scham | | | |
| Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: -23,91 (5,98) [-35,80; -12,03], 0,0001 | MWD: -15,74 [-30,81; -0,68], 0,0405 Hedges 'g: -0,44 [-0,86; -0,01] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: -20,14 (6,77) [-33,60; -6,68], 0,0038 | MWD: -11,97 [-28,30; 4,37], 0,1510 Hedges 'g: -0,37 [-0,88; 0,14] | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|--|
| Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 22,05 [3,82; 127,24], 0,0005 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 5,18 [1,07; 25,14], 0,0415 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923 | | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,03 [1,06; 3,88], 0,0331 Odds Ratio: 6,17 [1,64; 23,20], 0,0070 Risk Difference: 0,33 [0,09; 0,57], 0,0076 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,64 [0,79; 3,39], 0,1819 Odds Ratio: 3,26 [0,79; 13,42], 0,1018 Risk Difference: 0,20 [-0,08; 0,49], 0,1572 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,07 [0,00; 1,33], 0,0766 Odds Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,994 Risk Difference: -0,14 [-0,29; 0,01], 0,0645 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,32 [0,04; 2,84], 0,3055 Odds Ratio: 0,67 [0,02; 19,59], 0,8185 Risk Difference: -0,09 [-0,26; 0,07], 0,2724 | | |
| Domäne Ernährung | | | |
| Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: -15,65 (4,65) [-24,90; -6,39], 0,0012 | MWD: -12,67 [-25,37; 0,03], 0,0506 Hedges 'g: -0,42 [-0,84; 0,01] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: -10,73 (5,3) [-21,27; -0,19], 0,0461 | MWD: -7,75 [-21,41; 5,91], 0,2663 Hedges 'g: -0,29 [-0,80; 0,23] | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|--|
| Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 9,23 [2,50; 34,11], 0,0009 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 5,83 [0,86; 39,45], 0,0709 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923 | | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,25 [0,99; 5,12], 0,0532 Odds Ratio: 5,17 [1,40; 19,07], 0,0137 Risk Difference: 0,28 [0,06; 0,51], 0,0147 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,91 [0,78; 4,71], 0,1580 Odds Ratio: 3,04 [0,67; 13,80], 0,1488 Risk Difference: 0,21 [-0,06; 0,48], 0,1288 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,49 [0,03; 7,46], 0,6067 Odds Ratio: 0,47 [0,02; 11,18], 0,6404 Risk Difference: -0,02 [-0,12; 0,07], 0,6392 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,91 [0,19; 19,63], 0,5850 Odds Ratio: 1,60 [0,07; 35,40], 0,7670 Risk Difference: 0,04, [-0,10; 0,19], 0,5731 | | |
| Domäne Fatigue/Stimmung | | | |
| Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: -8,07 (5,51) [-19,04; 2,89], 0,1469 | MWD: -5,44 [-19,42; 8,54], 0,4456 Hedges 'g: -0,16 [-0,58; 0,26] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: -3,62 (6,21) [-15,98; 8,74], 0,5613 | MWD: -0,99 [-16,09; 14,11], 0,8974 Hedges 'g: -0,03 [-0,54; 0,48] | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|--|
| Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 7,31 [1,85; 28,80], 0,0045 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 2,48 [0,62; 9,90], 0,1973 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923 | | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 1,56 [0,66; 3,72], 0,3106 Odds Ratio: 1,49 [0,43; 5,15], 0,5293 Risk Difference: 0,13 [-0,10; 0,35], 0,2619 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,53 [0,59; 3,97], 0,3811 Odds Ratio: 1,37 [0,31; 6,08], 0,6767 Risk Difference: 0,12 [-0,14; 0,38], 0,3668 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,49 [0,07; 3,24], 0,4586 Odds Ratio: 32,03 [0,01; 196646,81], 0,4360 Risk Difference: -0,05 [-0,18; 0,09], 0,4979 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,43 [0,26; 7,78], 0,6756 Odds Ratio: 1182,31 [0,04; 897447,84], 0,2301 Risk Difference: 0,04 [-0,14; 0,22], 0,6715 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|--|
| Domäne Funktion | | | |
| Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 | | | |
| Donidalorsen monatlich | LSMD: -24,46 (6,01) [-36,42; -12,51], 0,0001 | MWD: -14,82 [-29,76; 0,12], 0,0518 Hedges 'g: -0,41 [-0,84; 0,01] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | LSMD: -16,08 (6,87) [-29,76; -2,41], 0,0218 | MWD: -6,44 [-22,79; 9,91], 0,4399 Hedges 'g: -0,20 [-0,71; 0,31] | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 12,18 [2,83; 52,44], 0,0008 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 3,08 [0,82; 11,56], 0,0947 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923 | | |
| Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 1,47 [0,89; 2,42], 0,1350 Odds Ratio: 3,88 [1,10; 13,70], 0,0355 Risk Difference: 0,21 [-0,04; 0,46], 0,0957 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 1,15 [0,63; 2,10], 0,6536 Odds Ratio: 1,30 [0,37; 4,57], 0,6873 Risk Difference: 0,07 [-0,22; 0,36], 0,6514 | | |
| Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,10 [0,01; 2,00], 0,1318 Odds Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,9947 Risk Difference: -0,10 [-0,23; 0,03], 0,1423 | | - |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,96 [0,15; 6,21], 0,9629 Odds Ratio: 0,90 [0,11; 7,61], 0,9228 Risk Difference: 0,00 [-0,17; 0,16], 0,9629 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------|---|--|--|
| Sicherheit | | | |
| Jegliche UE | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,90 [0,69; 1,17], 0,4168 Odds Ratio: 0,61 [0,17; 2,17], 0,4469 Risk Difference: -0,08 [-0,29; 0,12], 0,4208 | Risk Ratio: 0,84 [0,61; 1,15], 0,2678 Odds Ratio: 0,37 [0,07; 1,99], 0,2465 Risk Difference: -0,14 [-0,39; 0,10], 0,2552 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,74 [0,51; 1,09], 0,1295 Odds Ratio: 0,35 [0,09; 1,36], 0,1284 Risk Difference: -0,21 [-0,47; 0,05], 0,1093 | Risk Ratio: 0,70 [0,46; 1,06], 0,0881 Odds Ratio: 0,21 [0,04; 1,21], 0,0812 Risk Difference: -0,27 [-0,56; 0,02], 0,0706 | |
| Schwere UE | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,24 [0,02; 2,55], 0,2391 Odds Ratio: 0,23 [0,02; 2,65], 0,2374 Risk Difference: -0,07 [-0,20; 0,06], 0,2915 | Risk Ratio: 0,94 [0,05; 18,22], 0,9675 Odds Ratio: 0,99 [0,05; 20,90], 0,9939 Risk Difference: -0,15 [-0,31; 0,02], 0,0778 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,96 [0,15; 6,21], 0,9629 Odds Ratio: 0,95 [0,12; 7,42], 0,9629 Risk Difference: 0,00 [-0,17; 0,16], 0,9629 | Risk Ratio: 3,68 [0,27; 49,76], 0,3270 Odds Ratio: 4,14 [0,27; 63,91], 0,3088 Risk Difference: -0,08 [-0,28; 0,11], 0,4030 | |
| SUE | | | |
| Donidalorsen monatlich | Risk Ratio: 0,17 [0,01; 3,93], 0,2666 Odds Ratio: 0,16 [0,01; 4,03], 0,2638 Risk Difference: -0,05 [-0,13; 0,04], 0,3061 | Risk Ratio: 1,20 [0,02; 91,20], 0,9345 Odds Ratio: 1,22 [0,01; 103,33], 0,9297 Risk Difference: 0,03 [-0,10; 0,16], 0,6503 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 0,32 [0,01; 7,45], 0,4775 Odds Ratio: 0,30 [0,01; 7,89], 0,4744 Risk Difference: -0,05 [-0,13; 0,04], 0,3061 | Risk Ratio: 2,30 [0,03; 173,27], 0,7060 Odds Ratio: 2,36 [0,03; 201,84], 0,7045 Risk Difference: 0,03 [-0,10; 0,16], 0,6503 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|--|
| UE, die zum Behandlungsabbruch führten | | | |
| Donidalorsen monatlich | Es traten keine Ereignisse auf. | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Donidalorsen alle 2 Monate | Risk Ratio: 2,88 [0,12; 67,03], 0,5110 Odds Ratio: 3,00 [0,12; 77,64], 0,5081 Risk Difference: 0,04 [-0,04; 0,13], 0,3066 | Risk Ratio: 5,04 [0,12; 217,72], 0,3996 Odds Ratio: 5,36 [0,11; 267,43], 0,4000 Risk Difference: -0,02 [-0,18; 0,14], 0,8108 | |
| 1: Der indirekte Vergleich nach Bucher basiert auf den Studien OASIS-HAE (Donidalorsen vs. Placebo) sowie der Meta-Analyse der Studien APeX 2 und APeX-J (Berotralstat vs. Placebo). | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren. | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da für Donidalorsen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zVT („Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat oder Garadacimab“) vorliegen, wurde für die Bestimmung des Zusatznutzens von Donidalorsen ein indirekter Vergleich nach Bucher, über den Brückenkomparator Placebo, gegenüber Berotralstat durchgeführt. Grundlage für den indirekten Vergleich sind die RCT OASIS-HAE und die Meta-Analyse der RCT APeX-2 und APeX-J. In allen 3 RCT wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Donidalorsen bzw. Berotralstat im Vergleich mit Placebo über 24 Wochen als LTP bei Patienten mit wiederkehrenden HAE-Attacken ab einem Alter von 12 Jahren untersucht. Die detaillierte Eignung der Studien ist in Abschnitt 4.2.5, Abschnitt 4.3.2.1.2 und Abschnitt 4.3.2.1.3 in Modul 4 erläutert. Somit liegen hochwertige Daten aus Studien der Evidenzstufe 1b mit patientenrelevanten Endpunkten und einem vergleichbaren Patientenkollektiv vor. Die Voraussetzungen für die Berücksichtigung des indirekten Vergleiches zur Ableitung eines Zusatznutzens von Donidalorsen sind somit gegeben. Sowohl in der Studie OASIS-HAE als auch in den Studien APeX-2 und APeX-J wurden deutliche Effekte dokumentiert, welche die Wirksamkeit von Donidalorsen und Berotralstat belegen. Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte im indirekten Vergleich von der RCT OASIS-HAE und der Meta-Analyse der RCT APeX-2 und APeX-J zeigen den deutlichen Vorteil einer Therapie mit Donidalorsen.

Mortalität

In den Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J traten keine Todesfälle auf, daher liegen keine Daten vor, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden konnten.

Morbidität

Die HAE-Attacken führen zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Patienten, besonders wenn diese in den Extremitäten oder dem Gesicht auftreten. Darüber hinaus können die Begleitsymptome wie Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit oder Erbrechen die Lebensqualität der Patienten weiter deutlich einschränken. Die Unvorhersehbarkeit der HAE-Attacken, das hohe Erstickungsrisiko und die häufige Notwendigkeit einer Notfallintervention stellen eine erhebliche Belastung für erwachsene und jugendliche Patienten dar. Somit führen die HAE-Attacken selbst zu großen körperlichen Schmerzen und zusätzlich führt die Ungewissheit des Auftretens der nächsten HAE-Attacke zu einer großen mentalen Belastung der Patienten zwischen den HAE-Attacken. Die Erhebung und Auswertung der HAE-Attacken in unterschiedlichen Operationalisierungen stellen daher die zentralen Endpunkte für die Bestimmung der Wirksamkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Donidalorsen dar.

Die Auswertung der Endpunkte der Studie OASIS-HAE erfolgt sowohl von Woche 1 bis Woche 25 als auch von Woche 5 bis Woche 25. Donidalorsen entfaltet mit der ersten Injektion die volle Wirksamkeit und führt zu einer Hybridisierung (Bindung) mit der für Präkallikrein codierenden mRNA. Dies führt direkt zum RNase-H1-vermittelten Abbau der Präkallikrein-mRNA und verhindert so die Produktion des Präkallikrein-Proteins. In den ersten Wochen nach der Injektion von Donidalorsen wird das bereits produzierte Präkallikrein-Protein mittels Aktivierung durch Faktor XIIa zu Kallikrein, welches der Kallikrein-Kinin-Kaskade folgt. Somit können in den ersten Wochen nach der Injektion von Donidalorsen mehr HAE-Attacken auftreten als unter der LTP mit Donidalorsen zu erwarten sind. Daher ist die Analyse von Woche 5 bis Woche 25 von hoher Aussagekraft für die Wirksamkeit von Donidalorsen als LTP.

So zeigt die monatliche Dosierung von **Donidalorsen im indirekten Vergleich gegenüber Berotralstat einen statistisch signifikanten Vorteil in der Anzahl der bestätigten HAE-Attacken** (Rate Ratio: 0,36 [0,19; 0,69], p-Wert: 0,0019). Ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil wird auch für die Patienten beobachtet, die mit einer Dosierung von Donidalorsen alle 2 Monate behandelt wurden. Bezogen auf die **moderaten und schweren HAE-Attacken zeigt Donidalorsen mit der monatlichen Dosierung ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Berotralstat** (Rate Ratio: 0,24 [0,10; 0,61], p-Wert: 0,0025). Auch dieser Effekt wird durch einen numerischen Vorteil bei den Patienten, die mit einer Dosierung von Donidalorsen alle 2 Monate behandelt wurden, in seiner Tendenz bestätigt. Ebenso konnte mit der monatlichen Dosierung von **Donidalorsen in dem Endpunkt „Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern“ ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Berotralstat** gezeigt werden (Rate Ratio: 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert: 0,0041). Bei den Patienten, die alle 2 Monate mit Donidalorsen behandelt wurden, bestätigte sich dieser Effekt numerisch. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse den deutlichen Vorteil der Behandlung mit Donidalorsen gegenüber Berotralstat. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Donidalorsen ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Belastbarkeit dieser Einschätzung wird auch durch die ergänzenden Daten zu den HAE-Attacken deutlich: Die weiteren Operationalisierungen der HAE-Attacken zeigen ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Donidalorsen im Vergleich mit Placebo (OASIS-HAE). **31 %** der Patienten (Woche 1 bis Woche 25) **bzw. 53 % der Patienten** (Woche 5 bis Woche 25) **waren aufgrund der monatlichen Behandlung mit Donidalorsen gänzlich frei von HAE-Attacken**. Bei dem Dosierungsintervall Donidalorsen alle 2 Monate waren 22 % der Patienten (Woche 1 bis Woche 25) bzw. 35 % der Patienten (Woche 5 bis Woche 25) frei von HAE-Attacken. In den Studien zu **Berotrastat erreichten nur 5 % (APeX-2) und 0 % (APeX-J) der Patienten eine Freiheit von HAE-Attacken** über den Studienzeitraum. Ebenso zeigte die Behandlung mit einer monatlichen Dosierung von Donidalorsen statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo bei der Anzahl der HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme- oder Krankenhausaufenthalt geführt haben (Rate Ratio: 0,09 [0,01; 0,57], 0,0108). Auch bei dem Endpunkt Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken zeigen sich in allen 3 definierten Responderschwelen (50 %, 70 %, 90 %) im indirekten Vergleich mindestens numerische Vorteile für die Patienten unter der Behandlung mit Donidalorsen. Jedes Angioödem kann mitunter zu einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten führen, daher ist die Verringerung der Anzahl der HAE-Attacken – durch das Ansprechen auf die Therapie - und letztendlich die Vermeidung jeglicher HAE-Attacken das Ziel der LTP. Donidalorsen führt bei einem deutlich größeren Anteil der Patienten zu einer Freiheit von HAE-Attacken und zeigt ebenfalls beträchtliche Vorteile in der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken im Vergleich zu Berotrastat.

In der Studie OASIS-HAE zeigen die Auswertungen des **Angioedema Control Test (AECT)**, **EQ-5D-5L VAS**, **Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)**, **Patient Global Impression of Change (PGI-C)** und **Patient Global Impression of Severity (PGI-S)** **signifikante Vorteile zugunsten von Donidalorsen** gegenüber Placebo. Im indirekten Vergleich zeigen sich weder im **EQ-5D-5L VAS** noch im **WPAI** klinisch relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die beobachteten Ergebnisse der Morbiditätspunkte zeigen sich auch in der berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. In der Studie OASIS-HAE wurde die Lebensqualität der Patienten mittels AE-QoL erhoben. Hier zeigte sich im Gesamtscore und auch den einzelnen Domänen (Angst/Scham, Ernährung und Funktion) eine statistisch signifikante Veränderung im AE-QoL zu Woche 25 zugunsten von Donidalorsen gegenüber Placebo. Der indirekte Vergleich gegenüber Berotrastat zeigt ebenfalls statistisch signifikante **Vorteile von Donidalorsen in dem Gesamtscore des AE-QoL (MWD: -12,35 [-23,92; -0,79], 0,0363) und der Domäne Angst/Scham (MWD: -15,74 [-30,81; -0,68], 0,0405)**, ohne aber die klinisch relevante Schwelle zu erreichen.

Sicherheit

Donidalorsen weist ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf, welches vergleichbar mit Placebo ist (OASIS-HAE). SUE traten nur unter der Behandlung mit Placebo auf und ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE wurde nur von einem Patienten berichtet (Donidalorsen alle 2 Monate). Auch im Vergleich der UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC)

und Preferred Term nach MedDRA (PT) zeigen sich generell keine Auffälligkeiten zwischen der Behandlung mit Donidalorsen oder Placebo. Lediglich UE in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten bei der Behandlung mit Donidalorsen vermehrt auf. Im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ trat unter der Behandlung mit Berotralstat bei über der Hälfte der Patienten in den Studien APeX-2 (50,0 %) und APeX-J (57,1 %) ein Ereignis auf, unter der Behandlung mit Donidalorsen wurde dieses SOC nur bei unter 18 % der Patienten beobachtet (Tabelle 4-205 in Modul 4). Insgesamt bestätigt der indirekte Vergleich zwischen Donidalorsen und Berotralstat das **gute Sicherheitsprofil von Donidalorsen**, es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit.

Fazit zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Donidalorsen

Die pivotale Studie OASIS-HAE zeigt sehr deutlich, dass Donidalorsen über alle untersuchten Endpunktkategorien (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit) hinweg eine sehr wertvolle Therapieoption für die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet darstellt.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenwertung ist jedoch ein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT notwendig. Diesen indirekten Vergleich nach Bucher – als der dafür adäquaten Methode – wurde gegenüber dem bereits durch den G-BA bewerteten Wirkstoff Berotralstat durchgeführt und in diesem Nutzendossier dargestellt. Dabei ist dieser indirekte Vergleich auf die zu untersuchende Fragestellung insgesamt ausgerichtet und wurde über einen vergleichbaren Brückenkomparator (Placebo) durchgeführt. Zudem handelt es sich bei den berücksichtigten Studien (OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J) um RCT mit einer vergleichbaren Patientenpopulation.

Der indirekte Vergleich nach Bucher von Donidalorsen gegenüber der zVT Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo führt zu statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Donidalorsen. Dies zeigt sich besonders in den statistisch signifikanten Vorteilen von Donidalorsen in einem zentralen Behandlungsziel der HAE, nämlich der Anzahl der aufgetretenen HAE-Attacken. Diese Ergebnisse zeigen sich konsistent über die verschiedenen Operationalisierungen der HAE-Attacken hinweg: Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken und Anzahl der HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern. Da jede HAE-Attacke mitunter zu einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten führen kann, ist die Verringerung der Anzahl der HAE-Attacken das zentrale Ziel der Therapie von Patienten mit HAE. Im indirekten Vergleich mit Berotralstat konnten deutliche Vorteile für Donidalorsen in der Reduktion der HAE-Attacken gezeigt werden. Insgesamt waren 31 % bzw. 53 % der Patienten aufgrund der monatlichen Behandlung mit Donidalorsen frei von HAE-Attacken. In den Studien zu Berotralstat erreichten nur 5 % der Patienten eine Freiheit von HAE-Attacken. Die im Rahmen des indirekten Vergleichs dargelegten beträchtlichen Vorteile von Donidalorsen im einmonatigen Behandlungsrhythmus werden in der – kleineren, und damit statistisch schwieriger auszuwertenden – Population mit Patienten, die alle 2 Monate behandelt wurden, numerisch bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gute Krankheitskontrolle unter der Behandlung mit Donidalorsen wird auch in den Ergebnissen der weiteren Morbiditätsendpunkte ersichtlich und besonders in den statistisch signifikanten Vorteilen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Donidalorsen gegenüber Berotralstat in dem indirekten Vergleich. Zusätzlich zeigt Donidalorsen ein Sicherheitsprofil, welches mit dem von Placebo vergleichbar ist.

Zusammenfassend zeigt sich auf Basis des indirekten Vergleiches zwischen Donidalorsen und Berotralstat eindeutig, dass für Donidalorsen ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA definierten zVT vorliegt. Aufgrund der Überlegenheit von Donidalorsen in den Endpunkten „Anzahl der bestätigten HAE-Attacken“, „Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken“, „Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern“ und „Prozentsatz der Patienten, die eine Freiheit von HAE-Attacken erreichten“. Zusätzlich zeigt sich auch in dem Endpunkt Lebensqualität mittels AE-QoL ein statistisch signifikanter Vorteil von Donidalorsen gegenüber Berotralstat. Darüber hinaus hat Donidalorsen ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Zusammenfassend ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Donidalorsen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Donidalorsen umfasst erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE, für die eine routinemäßige Vorbeugung indiziert ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Ziel der LTP ist die Verringerung der Anzahl der HAE-Attacken und letztendlich die Vermeidung jeglicher HAE-Attacken, um den Patienten ein Leben ohne Einschränkungen aufgrund der HAE-Attacken zu ermöglichen. Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen zur LTP erreichen diese Zielsetzung jedoch nicht vollständig. Kontraindikationen, Nebenwirkungen, kurze Dosierungsintervalle und unzureichende Kontrolle der HAE-Attacken

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sind Probleme, die in der aktuellen Therapielandschaft weiterhin bestehen. So kommt es zum Beispiel unter der Behandlung mit LTP weiterhin bei 36 % der Patienten zu HAE-Attacken. Daher wird für Patienten mit HAE empfohlen, Medikamente zur Akutbehandlung mitzuführen, auch wenn diese bereits eine LTP bekommen. Besonders unter der Behandlung mit C1-INH wurde bei einigen Patienten beobachtet, dass bei häufiger Injektion von C1-INH eine paradoxe Zunahme der Krankheitsaktivität einschließlich einer Zunahme der Anzahl an HAE-Attacken und dem Auftreten sich rasch entwickelnder HAE-Attacken an verschiedenen Körperstellen zur selben Zeit zu verzeichnen war. Darüber hinaus soll der C1-INH Cinryze 500 I.E alle 3 bis 4 Tage intravenös (i.v.) injiziert werden. Die i.v. Anwendung wird von 60 % der Patienten als belastend angesehen, sodass von einem Großteil der Patienten eine alternative Darreichungsform klar präferiert wird. Die häufigen i.v. Gaben stellen eine massive Belastung für die Venen des betroffenen Patienten dar. Für Patienten mit „schlechten“ Venen oder Angst vor Spritzen stellt die i.v. Verabreichung somit grundsätzlich keine geeignete Therapieoption dar.

Zusätzlich führt die Verwendung der derzeit verfügbaren LTP bei den Patienten zu Nebenwirkungen. In den klinischen Studien zu den einzelnen Wirkstoffen wurden unter anderem Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Erbrechen und spezifisch für Lanadelumab und Berinert 2000/3000 das Auftreten von Ödemen an der Injektionsstelle häufig beschrieben. Die zur Verfügung stehenden Arzneimittel für die LTP werden entweder subkutan oder oral verabreicht. Dabei reichen die Dosierungsintervalle von täglich (Berotralstat), über 2-mal pro Woche (Berinert 2000/3000), über alle 2 Wochen (Lanadelumab) zu monatlich (Lanadelumab, Garadacimab). Da es sich bei dem HAE um eine chronische Erkrankung handelt, die die Patienten über ihre gesamte Lebensspanne begleitet, und welche bereits im Kindes- oder Jugendalter auftreten kann, ist ein Dosierungsintervall von unter einem Monat bei den subkutanen LTP eine dauerhafte, starke Belastung für die Patienten. Die einzige orale LTP Berotralstat muss täglich eingenommen werden, welches ein hohes Maß an Therapieadhärenz der Patienten erfordert.

Unter der Behandlung mit den derzeit verfügbaren LTP kommt es weiterhin zu HAE-Attacken. Darüber hinaus erfordern die aktuellen LTP ein vergleichsweise kurzes Dosierungsintervall (zwischen täglicher, zweiwöchiger oder vierwöchiger Anwendung), wodurch eine Einschränkung der Lebensqualität der Patienten oder zumindest eine deutlich aufwendigere Planung und Durchführung der Behandlungszyklen entsteht. Der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen in der HAE ist somit weiterhin sehr hoch. Donidalorsen mit seinem neuen Wirkprinzip ist daher eine wichtige Therapiealternative für HAE-Patienten.

Donidalorsen bietet HAE-Patienten eine neue und sichere LTP mit deutlich weniger Dosierungen pro Jahr, welches mit einer spürbaren Reduktion der HAE-Attacken bis hin zur Attacken-Freiheit der Patienten einhergeht. Zudem zeigt Donidalorsen eine sehr gute Verträglichkeit und ein Sicherheitsprofil, welches vergleichbar mit der Gabe von Placebo ist. Donidalorsen wird initial monatlich verabreicht und bietet die Möglichkeit dieses Dosierungsintervall auf alle 2 Monate zu verlängern. Durch den Einsatz von Donidalorsen kann die Applikationsfrequenz mindestens auf die Hälfte der aktuell verfügbaren subkutan applizierten LTP reduziert werden. Somit bietet Donidalorsen den Patienten längere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsintervalle und eine einfache Form der Applikation (Autoinjektor). Zusätzlich verringert die Behandlung mit Donidalorsen im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen die Belastung der Patienten durch den Zeitaufwand, welcher benötigt wird, um die subkutane Gabe von z.B. C1-INH vorzubereiten und durchzuführen, die durchschnittliche benötigte Zeit wurde von Patienten mit 30 min angegeben. Mit dem einzigartigen Wirkmechanismus ermöglicht Donidalorsen potenziell auch Patienten mit HAE ein Ansprechen auf eine LTP zu erzielen, die bislang nicht von einer LTP profitiert haben. Donidalorsen stellt somit eine wichtige und hoch wirksame Therapieoption dar, um den bestehenden therapeutischen Bedarf der betroffenen Patienten mit HAE zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren. | 142 – 446 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HAE: hereditären Angioödems | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren | Patienten mit HAE ab 12 Jahren | Beträchtlich | 142 – 446 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HAE: hereditären Angioödems | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren | 143.407,02 € – 286.814,04 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
HAE: hereditären Angioödems

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population/Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE | Cinryze 500 I.E. (C1-Esterase-Inhibitor aus Plasma vom Menschen) | Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) mit wiederkehrenden Attacken des HAE. | 190.355,94 € – 253.738,42 € |
| A | | Beriner 2000/3000 (C1-Esterase-Inhibitor aus Plasma vom Menschen) | Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit wiederkehrenden Attacken des HAE. | 487.993,89 € – 813.420,37 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | | | |
|--|--|----------------------------|---|-----------------------------|
| A | | Orladeyo (Berotralstat) | Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE. | 181.327,98 € |
| A | | TAKHZYRO® (Lanadelumab) | Patienten ab 2 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE. | 130.499,74 € – 262.003,33 € |
| A | | ANDEMBRY (Garadacimab) | Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE. | 260.672,08 € |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HAE: hereditären Angioödems</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Aus der Fachinformation von Donidalorsen gehen keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik hervor.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit HAE erfahrenen Arztes eingeleitet werden. Weiter Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen bestehen nicht.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren beträgt 80 mg Donidalorsen als subkutane Injektion einmal monatlich.

Ein Dosierungsintervall von 80 mg einmal alle 2 Monate kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient während der Behandlung mit Dawnzera mindestens 3 Monate lang gut kontrolliert (z.B. ohne Attacken) ist.

Ausgehend von den klinischen Daten ist bereits in Woche 1 nach der ersten Dosis von Donidalorsen eine allmähliche Reduktion der Attacken zu beobachten zu beobachten, wobei die maximale Wirkung nach einem Monat erwartet wird.

Bei Patienten mit HAE mit normalem C1-INH (nC1-INH), die nach 4 Behandlungsmonaten eine unzureichende Reduzierung der Attacken gezeigt haben, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Dawnzera ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient oder die Betreuungsperson angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich zu verabreichen. Danach sollte die Gabe wie verordnet (einmal monatlich oder einmal alle 2 Monate) ab dem Datum der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Donidalorsen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Dawnzera wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Donidalorsen sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Donidalorsen erforderlich.

Dawnzera wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Nierenerkrankung nicht untersucht. Donidalorsen sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Kinder und Jugendliche

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

Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation.

Art der Anwendung

Dawnzera ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Dawnzera wird als subkutane Injektion in den Bauch, den oberen Oberschenkelbereich oder, nur von einer Betreuungsperson, in die Rückseite des Oberarms injiziert. Es wird empfohlen, die Injektionsstelle zu wechseln.

Dawnzera darf nicht in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich ist, Blutergüsse aufweist, gerötet, verhärtet, entzündet oder verfärbt ist.

Nach entsprechender Schulung zur korrekten subkutanen Injektionstechnik kann Dawnzera von dem Patienten oder einer Betreuungsperson injiziert werden, sofern der Arzt dies befürwortet. Ausführliche Anweisungen zur Verabreichung mittels Fertigpen sind in der Packungsbeilage und der Gebrauchsanleitung enthalten.

Weitere Anweisungen zur Vorbereitung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung finden Sie in Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im Fall einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Verabreichung von Donidalorsen sofort abgebrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt und angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen und die Anwendung von Donidalorsen bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen zu beenden.

Allgemein

Dawnzera ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Im Falle einer HAE-Durchbruchattacke sollte eine individualisierte Behandlung mit einem zugelassenen Notfallmedikament eingeleitet werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Donidalorsen bei HAE-Patienten mit HAE-nC1-INH vor (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit HAE-nC1-INH, die Mutationen aufweisen, die nicht mit dem Kallikrein-Kinin-System (KKS) assoziiert sind, wird nicht erwartet, dass sie auf Dawnzera ansprechen.

Es wird empfohlen, gemäß den aktuellen HAE-Leitlinien genetische Untersuchungen durchzuführen, falls verfügbar, und die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisches Ansprechen beobachtet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Donidalorsen wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Donidalorsen kein Substrat oder Inhibitor von Transportern ist, nicht mit stark an Plasmaprotein gebundenen Wirkstoffen interagiert und kein Substrat oder Inhibitor/Induktor von Cytochrom-P450(CYP)-Enzymen ist. Es wird nicht erwartet, dass Donidalorsen Arzneimittelwechselwirkungen verursacht, die durch Arzneimitteltransporter, Plasmaproteinbindung oder CYP-Enzyme vermittelt werden, oder durch sie beeinflusst wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaften) mit der Anwendung von Donidalorsen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Donidalorsen während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Donidalorsen/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Fertilität vor. Donidalorsen hatte in Mausmodellen keinen Einfluss auf die Fertilität und wies keine frühe embryonale Entwicklungstoxizität auf (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

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.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Den Fertigen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Beginn der Behandlung müssen Patienten und/oder Betreuungspersonen in der ordnungsgemäßen Vorbereitung und Verabreichung von Dawnzera geschult werden (siehe Gebrauchsanleitung).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Der Einzeldosis-Fertigpen sollte 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit er Raumtemperatur annehmen kann. Er darf nicht auf andere Weise erwärmt werden.
- Der Fertigpen muss vor der Verwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung soll klar und farblos bis gelb aussehen. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie gefroren erscheint. Der Fertigpen darf nicht verwendet werden, wenn vor der Verabreichung Trübung, Schwebstoffe oder Verfärbung beobachtet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.