

Donidalorsen (hereditäres Angioödem)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-15

Version: 1.0

Stand: 28.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2255

DOI: 10.60584/A26-15

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Donidalorsen (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.02.2026

Interne Projektnummer

A26-15

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-15>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Donidalorsen (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-15>.

Schlagwörter

Donidalorsen, Angioödem – Hereditäres, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT05139810, NCT03485911, NCT03873116

Keywords

Donidalorsen, Angioedemas – Hereditary, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT05139810, NCT03485911, NCT03873116

Medizinisch-fachliche Beratung

- Heiko Traupe

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Schmidt
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Ivona Djuric
- Leonie Eilers
- Simone Heß
- Philip Kranz
- Judith Kratel
- Sabine Ostlender
- Katherine Rascher

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Donidalorsen wird angewendet zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Donidalorsen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Traupe, Heiko	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich	I.31
I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.35
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.37
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.37
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.45
I 4.3 Ergebnisse	I.47
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.58
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.60
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.60
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.62
I 6 Literatur	I.64
I Anhang A Suchstrategien.....	I.67
I Anhang B Angaben zu Lokalisationen von HAE-Attacken sowie Vor- und Begleitbehandlungen	I.69
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.72
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.79

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Donidalorsen	I.7
Tabelle 3: Donidalorsen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Donidalorsen	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat.....	I.21
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.28
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.35
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.38
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat.....	I.46
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität: HAE-Attacken) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.48
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.50
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.52
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donidalorsen vs. Berotralstat.....	I.61
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat	I.62
Tabelle 17: Donidalorsen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.63
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Lokalisation der HAE-Attacken vor Studienbeginn – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat	I.69
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vor- und Begleitbehandlung – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat.....	I.70
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Donidalorsen vs. Placebo (Studie OASIS-HAE)	I.73

Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Donidalorsen vs. Placebo (Studie OASIS-HAE)	1.73
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.74
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.74
Tabelle 24: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.75
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.75
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)	1.76
Tabelle 27: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)	1.77
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)	1.78

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Donidalorsen und Berotralstat über den Brückenkompator Placebo	I.17
Abbildung 2 Design der Studie OASIS-HAE	I.24

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AE-QoL	Angioedema-Quality-of-Life
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAE	hereditäres Angioödem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LLN	untere Grenze des Referenzbereichs
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NCI	National Cancer Institute
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization
WPAI+CIQ:SHP	Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: specific health problem

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Donidalorsen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Donidalorsen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Donidalorsen

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems ^{b, c}	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotrastat
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Donidalorsen nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU benennt zusätzlich zu den vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Therapieoptionen Garadacimab als Vergleichstherapie. Die Suche nach Studien zum direkten Vergleich führt der pU für Donidalorsen gegenüber allen vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen sowie Garadacimab durch. Da der pU keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Donidalorsen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bzw. Garadacimab identifiziert hat, führt er eine Recherche nach RCTs für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich durch. Dabei wählt der pU Berotrastat für die Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie. Die zusätzliche Benennung von Garadacimab in der Vergleichstherapie bleibt somit ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Es ist

anzumerken, dass der pU die Auswahl von Berotralstat nicht begründet, obwohl zu allen 3 Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der vom pU als zusätzliche Option genannte Garadacimab Studien existieren, die möglicherweise für einen indirekten Vergleich geeignet wären.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Studienpool und Studiendesign

Es wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Donidalorsen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo mit der Studie OASIS-HAE auf der Seite von Donidalorsen und den Studien APeX-2 und APeX-J auf der Seite von Berotralstat vor.

Studie OASIS-HAE (Studie mit Donidalorsen)

Die Studie OASIS-HAE ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Donidalorsen in zwei unterschiedlichen Dosierungsintervallen (monatlich und alle 2 Monate) mit Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder HAE Typ II. Die Studie umfasste eine bis zu 8-wöchige (56 Tage) Screening- bzw. Run-In-Phase und eine 24-wöchige (Tag 1 bis Tag 169) placebokontrollierte Behandlungsphase.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit dokumentierter Diagnose eines HAE Typ I oder HAE Typ II definiert als eine HAE entsprechende Krankengeschichte (subkutane oder mukosale, nicht juckende Schwellungen) und ein C1-Esterase-Inhibitor(C1-INH)-Mangel (Funktionsniveau < 40 % des Normalwerts). Die Patientinnen und Patienten mussten für einen Studieneinschluss ≥ 2 HAE-Attacken während der bis zu 56 Tage langen Run-in-Phase gehabt haben.

Insgesamt wurden in der Studie OASIS-HAE 91 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Diese wurden zunächst zufällig im Verhältnis 2:1 auf 2 Kohorten aufgeteilt: Kohorte 1 untersucht die monatliche Gabe von 80 mg Donidalorsen, Kohorte 2 eine Gabe von 80 mg Donidalorsen alle 2 Monate, jeweils im Vergleich zu Placebo. Innerhalb der beiden Kohorten wurden die Patientinnen und Patienten jeweils im Verhältnis 3:1 auf eine Behandlung mit Donidalorsen oder Placebo randomisiert. 46 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Donidalorsen monatlich und 23 Patientinnen und Patienten Donidalorsen alle 2 Monate zugeteilt. Es war präspezifiziert, dass beide Placeboarme zusammengefasst werden sollten (N = 22), dabei liegen keine expliziten Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten monatlich oder alle 2 Monate mit Placebo behandelt wurden. Der Interventionsarm

in Kohorte 2 mit einem Dosierungsintervall von allen 2 Monaten ist für die Nutzenbewertung nicht weiter relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt.

Die monatliche Behandlung mit Donidalorsen erfolgte weitgehend gemäß den Angaben in der Fachinformation. In der Studie war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken erlaubt. Eingesetzt werden konnten aus Plasma gewonnene oder rekombinante C1-INH, Bradykinin-2-Rezeptorantagonisten (Icatibant) oder Kallikrein-Inhibitoren (Ecallantid).

Primärer Endpunkt der Studie war die zeitnormalisierte Anzahl der durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken pro 4 Wochen während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 169). Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studien APeX-2 und APeX-J (Studien mit Berotralstat)

Die Studien APeX-2 und APeX-J sind doppelblinde, randomisierte Studien zu Berotralstat bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und ≥ 40 kg Körpergewicht mit HAE Typ I oder Typ II. Die Studien umfassen jeweils eine 10-wöchige Screening-Phase, inklusive einer Run-in-Phase von bis zu 56 Tagen, und eine bis zu 240-wöchige (Studie APeX-2) bzw. bis zu 104-wöchige (Studie APeX-J) Behandlungsphase, die in 3 Phasen unterteilt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils die erste 24-wöchige, placebokontrollierte Behandlungsphase der Studien APeX-2 und APeX-J mit Berotralstat in der Dosierung von 150 mg im Vergleich zu Placebo relevant.

In die Studien APeX-2 und APeX-J wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit klinischer Diagnose eines HAE Typ I oder Typ II definiert als C1-INH-Mangel gemäß funktioneller C1-INH-Aktivität $< 50\%$ des Normalwerts und einer C4-Konzentration $< LLN$ während der Screeningphase. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer anderen Form rezidivierender Angioödeme. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 2 HAE-Attacken während der ≥ 14 bis ≤ 56 Tage (APeX-2) bzw. 56 Tage (APeX-J) langen Run-in-Phase gehabt haben.

In der Studie APeX-2 wurden in Phase 1 insgesamt 121 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 110 mg Berotralstat (N = 41), 150 mg Berotralstat (N = 40) oder Placebo (N = 40) zugeteilt. 1 Patientin oder 1 Patient im Placeboarm erhielt keine Studienbehandlung. In der Studie APeX-J wurden in Phase 1 insgesamt 19 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 110 mg Berotralstat (N = 6), 150 mg Berotralstat (N = 7) oder Placebo (N = 6) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien jeweils stratifiziert nach HAE-Attackenrate zu Studienbeginn (erfasst zwischen 1. Screeningvisite und Behandlungsbeginn; ≥ 2 HAE-Attacken/Monat vs. < 2 HAE-Attacken/Monat).

Die Behandlung mit Berotralstat im Studienarm mit der 150 mg Dosierung erfolgte in den Studien APeX-2 und APeX-J gemäß den Angaben in der Fachinformation.

In den Studien war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken erlaubt. Eingesetzt werden konnten in der Studie APeX-2 aus Plasma gewonnene oder rekombinante C1-INH, Icatibant und Ecallantid, in der Studie APeX-J aus Plasma gewonnene C1-INH und Icatibant. Zudem war in beiden Studien eine Prophylaxe mit C1-INH aufgrund eines unvorhersehbaren / ungeplanten Eingriffs erlaubt. Die Patientinnen und Patienten durften innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening keine Androgene oder Tranexamsäure sowie innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening keine C1-INH zur Prophylaxe von HAE-Attacken erhalten haben.

Primärer Endpunkt der Studien war die Rate der durch die Prüferin bzw. den Prüfer (Studie APeX-2) oder durch eine unabhängige Expertin bzw. einen unabhängigen Experten (APeX-J) bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 168). Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

In der Gesamtschau weisen die Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J ein ähnliches Studiendesign auf. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich. Unterschiede in einzelnen demografischen und klinischen Charakteristika (Geschlecht, Abstammung, Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger Langzeitprophylaxe) und den möglichen Begleitbehandlungen (Androgene, Tranexamsäure, östrogenhaltige Medikamente) zwischen den Studien OASIS-HAE und APeX-2 und APeX-J stellen ebenfalls nicht die hinreichende Ähnlichkeit und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo infrage.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien OASIS-HAE sowie APeX-2 und APeX-J jeweils als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Auf der Seite der Intervention Donidalorsen des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt 1 RCT vor (Studie OASIS-HAE). Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität für die Seite der Intervention Donidalorsen. Auf der Seite des Komparators Berotralstat des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt für die vorliegende Nutzenbewertung keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Effektschätzungen der Studien APeX-2 und APeX-J vor. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Donidalorsen mit Berotralstat vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben

die adjustieren indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In den Studien OASIS-HAE sowie APeX-2 und APeX-J traten jeweils keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

HAE-Attacken

Monatliche Rate

Für die monatliche Rate der HAE-Attacken zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat.

Attackenfreiheit

Für die Attackenfreiheit zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (Work Productivity and Activity Impairment [WPAI]

Frage 10 bzw. 6)

Für die mittels Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: specific health problem (WPAI+CIQ:SHP) Frage 10 (Studie OASIS-HAE) bzw. WPAI Frage 6 (Studie APeX-2 und APeX-J) erhobene Aktivitätsbeeinträchtigung zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL)

Für die mittels AE-QoL erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den AE-QoL Gesamtscore im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegen keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

In der Studie OASIS-HAE traten keine Abbrüche wegen UEs auf. In der Studie APeX-2 trat im Berotralstat-Arm 1 Abbruch wegen UEs auf und in der Studie APeX-J trat im Berotralstat-Arm kein Abbruch wegen UEs auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Donidalorsen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat. Für den Endpunkt HAE-Attacken, operationalisiert als Attackenfreiheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt, jedoch ergibt sich bei der ebenfalls für die

Nutzenbewertung relevanten Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden HAE-Attacken einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Donidalorsen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Donidalorsen.

Tabelle 3: Donidalorsen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Donidalorsen nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.</p> <p>c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Donidalorsen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Donidalorsen

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems ^{b, c}	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotalstat
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.	
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Donidalorsen nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.	
c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU benennt zusätzlich zu den vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Therapieoptionen Garadacimab als Vergleichstherapie. Die Suche nach Studien zum direkten Vergleich führt der pU für Donidalorsen gegenüber allen vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen sowie Garadacimab durch. Da der pU keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Donidalorsen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bzw. Garadacimab identifiziert hat, führt er eine Recherche nach RCTs für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich durch (siehe Kapitel I 3). Dabei wählt der pU Berotalstat für die Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie. Die zusätzliche Benennung von Garadacimab in der Vergleichstherapie bleibt somit ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Es ist anzumerken, dass der pU die Auswahl von Berotalstat nicht begründet, obwohl zu allen 3 Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der vom pU als zusätzliche Option genannte Garadacimab Studien existieren, die möglicherweise für einen indirekten Vergleich geeignet wären [2].

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Donidalorsen (Stand zum 15.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Donidalorsen (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Donidalorsen (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Donidalorsen (letzte Suche am 15.12.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat (letzte Suche am 15.12.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Donidalorsen (letzte Suche am 09.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Berotralstat (letzte Suche am 12.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Donidalorsen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Indirekter Vergleich

Da der pU keine direkt vergleichende RCT mit Donidalorsen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert hat, führt er eine Recherche nach RCTs für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] durch. Dafür wählt der pU aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Berotralstat als Komparator aus. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie OASIS-HAE und aufseiten von Berotralstat die Studien APeX-2 und APeX-J.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Donidalorsen vs. Placebo						
ISIS 721744-CS5 (OASIS-HAE ^d)	ja	nein ^e	ja	ja [4]	ja [5,6]	ja [7]
Berotralstat vs. Placebo						
BCX7353-302 (APeX-2 ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [8,9]	ja [10-12]
BCX7353-301 (APeX-J ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [13]	ja [11,12,14]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA; European Public Assessment Report
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Ionis Pharmaceuticals, Inc. hat Donidalorsen entwickelt und war der Sponsor für die Studie OASIS-HAE. Die Otsuka Pharma GmbH hält die Lizenz für den Vertrieb von Donidalorsen in Deutschland.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studien APeX-2 und APeX-J wurden bereits in den vorangegangenen Nutzenbewertung von Berotralstat und von Garadacimab vorgelegt und bewertet [2,15,16].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt

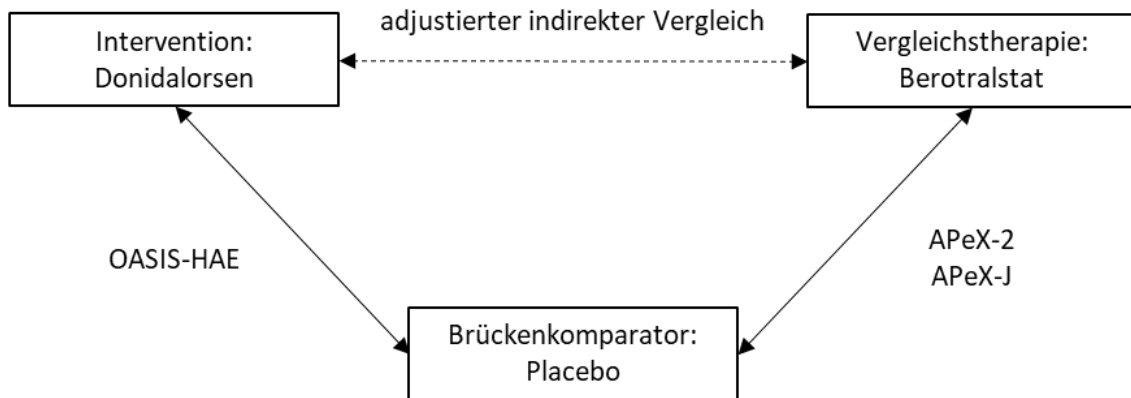


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Donidalorsen und Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Donidalorsen vs. Placebo						
OASIS-HAE	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II ▪ funktionelle C1-INH-Aktivität < 40 % des Normalwerts ^b ▪ ≥ 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter ≤ 30 Jahre bei gemeldetem HAE-Beginn ▫ HAE Typ I oder II in der Familienanamnese ▫ Komplementkomponente 1q im Normbereich ▪ ≥ 2 HAE-Attacken während Run-in-Phase	▪ Donidalorsen ^c monatlich (N = 46) ▪ Donidalorsen alle 2 Monate (N = 23) ^d ▪ Placebo (N = 22)	Screening (inklusive Run-in): ≤ 56 Tage Behandlung: 24 Wochen ^e Nachbeobachtung: 13 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^f	39 Zentren in Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 01/2022–12/2023	primär: Rate bestätigter HAE-Attacken pro 4 Wochen während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 169) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Berotralstat vs. Placebo						
APeX-2	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II ▪ funktionelle C1-INH-Aktivität < 50 % des Normalwerts ^g ▪ C4-Konzentration < LLN ^h ▪ ≥ 2 HAE-Attacken während Run-in-Phase	▪ Berotralstat 110 mg (N = 41) ^d ▪ Berotralstat 150 mg (N = 40) ▪ Placebo (N = 40)	Screening: ≤ 10 Wochen, inklusive Run-in (≥ 14 bis ≤ 56 Tage) Behandlung: 24 Wochen ⁱ Nachbeobachtung: 3 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^j	57 Zentren in Deutschland, Frankreich, Kanada, Nord-Mazedonien, Österreich, Rumänien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 02/2018–04/2022 ^k	primär: Rate der bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 168) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
APeX-J	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II ▪ funktionelle C1-INH-Aktivität < 50 % des Normalwerts ^g ▪ C4-Konzentration < LLN ^h ▪ ≥ 2 HAE-Attacken während Run-in-Phase	▪ Berotralstat 110 mg (N = 6) ^d ▪ Berotralstat 150 mg (N = 7) ▪ Placebo (N = 6)	Screening: ≤ 10 Wochen, inklusive Run-in (56 Tage) Behandlung: 24 Wochen ⁱ Nachbeobachtung: 3 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^j	10 Zentren in Japan 12/2018–07/2021 ^l	primär: Rate der bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 168) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Bei funktioneller C1-INH-Aktivität zwischen 40 % und 50 % war als zusätzliches Kriterium für den Einschluss entweder ein Komplementfaktor-C4-Spiegel < LLN oder eine nachgewiesene pathogene Mutation im SERPING-1-Gen notwendig.</p> <p>c. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden zunächst 2:1 auf 2 Kohorten randomisiert: Kohorte 1 mit einer monatlichen Dosierung und Kohorte 2 mit einer Dosierung alle zwei Monate. Anschließend wurden die Patientinnen und Patienten innerhalb der Kohorten 3:1 einer Behandlung mit Donidalorsen oder Placebo zugeteilt. Für die Auswertung wurden die Patientinnen und Patienten, die monatlich und alle 2 Monate mit Placebo behandelt wurden, gepoolt.</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. In Modul 4 A bezeichnet der pU den Auswertungszeitraum „Woche 1 bis Woche 25“. Im Studienprotokoll wird die Behandlungsdauer mit insgesamt 24 Wochen (Tag 1 bis Tag 169) angegeben. Der Behandlungszeitraum wird in der vorliegenden Nutzenbewertung mit 24 Wochen bezeichnet.</p> <p>f. Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase (24 Wochen) konnten die Patientinnen und Patienten an einer offenen Extensionsphase teilnehmen. Die Nachbeobachtung fand nur bei Patientinnen und Patienten statt, die nach Ende der Behandlungsphase nicht an der offenen Extensionsphase teilnahmen. Nur 1 Patientin bzw. Patient im relevanten Donidalorsen-Arm schloss die Nachbeobachtung ab.</p> <p>g. Bei funktioneller C1-INH-Aktivität zwischen 50 % und LLN war als Kriterium für den Einschluss notwendig: Mutation im SERPING-1-Gen oder (nur in APeX-2) alternativ erneut getestete funktionelle C1-INH-Aktivität < 50 %</p> <p>h. In Abwesenheit einer niedrigen C4-Konzentration während einer interkritischen Phase (d. h., wenn bei der Patientin / dem Patienten keine HAE-Attacke auftritt) ist 1 der folgenden Kriterien zur Bestätigung eines HAE zulässig: Mutation im SERPING-1-Gen (während des Screenings untersucht), die bekanntlich oder wahrscheinlich mit HAE Typ I oder Typ II assoziiert ist; bestätigte Familiengeschichte eines C1-INH-Mangels; während einer HAE-Attacke innerhalb des Screenings erneut getestete C4-Konzentration mit einem Resultat < LLN.</p> <p>i. Nach der 24-wöchigen placebokontrollierten, doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten Berotralstat bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA; Studie APeX-2) bzw. bis zu Woche 104 oder bis Berotralstat kommerziell verfügbar ist (Studie APeX-J). In Behandlungsphase 2 (doppelblind) wurde Berotralstat 110 mg vs. Berotralstat 150 mg untersucht, Behandlungsphase 3 (offen) umfasste ausschließlich Berotralstat 150 mg.</p> <p>j. nach Abschluss der Behandlungsphase 3 bzw. vorzeitigem Behandlungsabbruch</p> <p>k. letzte Visite der placebokontrollierten Phase 1: 10.04.2019</p> <p>l. letzte Visite der placebokontrollierten Phase 1: 15.11.2019</p> <p>C4: Komplementfaktor C4; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem; LLN: untere Grenze des Referenzbereichs; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Donidalorsen vs. Placebo		
OASIS-HAE	Donidalorsen 80 mg s. c. monatlich	Placebo s. c. monatlich oder alle 2 Monate ^a
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen nicht erlaubt ▪ Therapieunterbrechung oder -abbruch^b bei Toxizität oder aus Sicherheitsgründen in Absprache mit dem Sponsor möglich 	
	<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab, C1-Esterase-Inhibitoren oder Berotralstat während der Studie sowie ≤ 5 Halbwertszeiten vor dem Screening ▪ ACE-Hemmer oder östrogenhaltige Medikamente mit systemischer Resorption (z. B. orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapien) ≤ 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie ▪ andere Oligonukleotide innerhalb von 4 Monaten bei einmaliger Verabreichung oder innerhalb von 12 Monaten bei mehrfacher Verabreichung ab Screening ▪ Plasmapherese während der Studie ▪ Prüfpräparate oder biologische Wirkstoffe innerhalb 1 Monat oder 5 Halbwertszeiten ab Screening (je nachdem welcher Zeitraum länger ist) sowie während der Studie <p>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutmedikamente zur Behandlung der HAE-Attacken: aus Plasma gewonnenes oder rekombinantes C1-INH-Konzentrat, Bradykinin-2-Rezeptorantagonisten oder Kallikrein-Inhibitoren ▪ Androgene oder Tranexamsäure jeweils in stabiler Dosis als Langzeit-Prophylaxe ▪ stabil eingestellte Medikamente (sofern nicht verboten in der Studie), wenn eine Anpassung von Dosis oder Typ während der Studie nicht zu erwarten ist 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Berotralstat vs. Placebo		
APeX-2 und APeX-J	Berotralstat 150 mg täglich, oral	Placebo täglich, oral
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen nicht erlaubt ▪ Unterbrechung der Behandlung erlaubt bei bestimmten UEs, die potenziell im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, oder anderen gerechtfertigten Umständen^c 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzzeitprophylaxe von HAE-Attacken aufgrund eines geplanten Eingriffs während des Screenings oder während der Studie ▪ C1-INH zur Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder während der Studie ▪ ACE-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn oder während der Studie ▪ Studie APeX-2: Lanadelumab zur Prophylaxe von HAE-Attacken während der Studie ▪ über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn oder während der Studie ▪ via P-gp transportierte Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn oder während der Studie ▪ Initiierung einer östrogenhaltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen ab Screening oder während der Studie^d ▪ Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen ab Screening oder während der Studie ▪ Androgene^e oder Tranexamsäure zur Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening oder während der Studie 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfstherapie zur Behandlung von HAE-Attacken mit aus Plasma gewonnenem C1-INH, Icatibant; in Studie APeX-2 zusätzlich: rekombinanter C1-INH, Ecallantid ▪ Prophylaxe mit C1-INH aufgrund eines unvorhersehbaren / ungeplanten Eingriffs 		
<p>a. Die Vergleichsseite wurde gepoolt aus Patientinnen und Patienten die monatlich und alle 2 Monate mit Placebo behandelt wurden.</p> <p>b. Bei einer Thrombozytenzahl von < 50.000/µl sowie deutlich erhöhten Lebewerten sollte die Therapie abgebrochen werden</p> <p>c. Bei Hautausschlag von Grad 1 oder 2, der im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht aber die Behandlung als von Nutzen erachtet wird, können sich Prüffärztin / Prüffarzt und Patientin / Patient dafür entscheiden, die Behandlung fortzusetzen. Wenn sich der Hautausschlag nicht verbessert oder verschlechtert, sowie bei Hautausschlag von Grad 3 oder 4, der im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, sollte die Behandlung abgebrochen werden; Studie APeX-2: Bei Unterbrechungen > 10 Tage wegen Hautausschlag, der im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, sollte die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.</p> <p>d. Eine etablierte Verwendung (Initiierung ≥ 56 Tage vor dem Screening) war während der Studie erlaubt.</p> <p>e. Eine Testosteron-Ersatztherapie war während der Studie erlaubt.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; CYP2D6: Cytochrom P450 2D6; CYP2C9: Cytochrom P450 2C9; CYP2C19: Cytochrom P450 2C19; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HAE: hereditäres Angioödem; P-gp: P- Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studie OASIS-HAE (Studie mit Donidalorsen)

Die Studie OASIS-HAE ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Donidalorsen in zwei unterschiedlichen Dosierungsintervallen (monatlich und alle 2 Monate) mit Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder HAE Typ II. Die Studie umfasste eine bis zu 8-wöchige (56 Tage) Screening- bzw. Run-In-Phase und eine 24-wöchige (Tag 1 bis Tag 169) placebokontrollierte Behandlungsphase.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit dokumentierter Diagnose eines HAE Typ I oder HAE Typ II definiert als eine HAE entsprechende Krankengeschichte (subkutane oder mukosale, nicht juckende Schwellungen) und ein C1-Esterase-Inhibitor(C1-INH)-Mangel (Funktionsniveau < 40 % des Normalwerts). Bei einer funktionalen Aktivität von 40 % bis 50 % des Normalwerts konnten Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, wenn die Konzentration des Komplementfaktors C4 < untere Grenze des Referenzbereichs (LLN) lag oder eine pathogene Mutation des SERPING-1-Gens nachgewiesen werden konnte. Zudem musste für eine Diagnose mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Alter bei gemeldetem HAE-Beginn \leq 30 Jahre, eine Familienanamnese mit HAE Typ I oder HAE Typ II oder Komplementkomponente 1q im Normbereich. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer anderen Form von Angioödem, wie beispielsweise das idiopathische Angioödem oder HAE Typ III. Die Patientinnen und Patienten mussten für einen Studieneinschluss \geq 2 HAE-Attacken während der bis zu 56 Tage langen Run-in-Phase gehabt haben.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl der HAE-Attacken/Monat in der Run-in-Phase erfüllt war, wurde anhand der täglichen Einträge der Patientinnen und Patienten in einen tagebuchähnlichen Fragebogen, den Angioedema Activity Score (AAS), überprüft. Die dokumentierten HAE-Attacken mussten durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt bestätigt werden. Als HAE-Attacke wurde gewertet, wenn mindestens 1 Symptom in einer für HAE typischen Lokalisation (peripher, abdominal oder laryngeal) auftrat. Dabei mussten zwischen zwei HAE-Attacken mindestens 24 h symptomfreie Zeit liegen, damit diese als separate HAE-Attacken gezählt wurden.

Insgesamt wurden in der Studie OASIS-HAE 91 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Diese wurden zunächst zufällig im Verhältnis 2:1 auf 2 Kohorten aufgeteilt: Kohorte 1 untersucht die monatliche Gabe von 80 mg Donidalorsen, Kohorte 2 eine Gabe von 80 mg Donidalorsen alle 2 Monate, jeweils im Vergleich zu Placebo. Innerhalb der beiden Kohorten wurden die Patientinnen und Patienten jeweils im Verhältnis 3:1 auf eine Behandlung mit Donidalorsen oder Placebo randomisiert (siehe Abbildung 2). 46 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Donidalorsen monatlich und 23 Patientinnen und Patienten Donidalorsen alle 2 Monate zugeteilt. Es war präspezifiziert, dass beide Placeboarme

zusammengefasst werden sollten (N = 22), dabei liegen keine expliziten Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten monatlich oder alle 2 Monate mit Placebo behandelt wurden. Der Interventionsarm in Kohorte 2 mit einem Dosierungsintervall von allen 2 Monaten ist für die Nutzenbewertung nicht weiter relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt. 1 Patientin bzw. 1 Patient, der bzw. die zufällig einer monatlichen Behandlung mit Donidalorsen zugeteilt war, erhielt keine Studienbehandlung. Die Randomisierung erfolgte nicht stratifiziert.

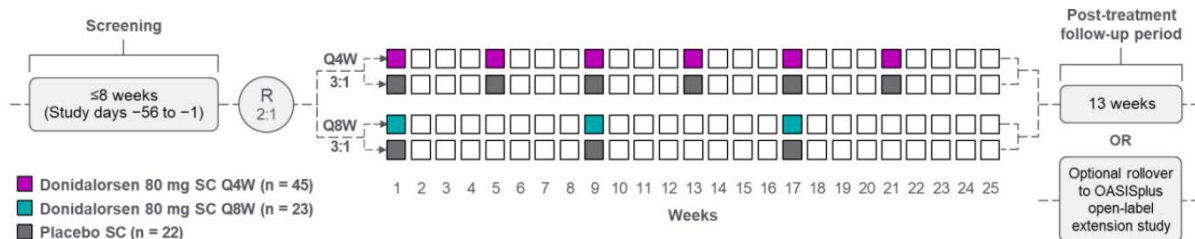


Abbildung 2: Design der Studie OASIS-HAE

Die Behandlung mit Donidalorsen erfolgte weitgehend gemäß den Angaben in der Fachinformation [17]. Laut Fachinformation kann der Wechsel von einer monatlichen Dosierung auf eine Dosierung einmal alle 2 Monate in Betracht gezogen werden, wenn die Patientin bzw. der Patient für mindestens 3 Monate lang gut kontrolliert ist (z. B. keine HAE-Attacken). Insgesamt hatten 22 % der Patientinnen und Patienten keine HAE-Attacken im Studienverlauf und mindestens für diese Patientinnen und Patienten wäre eine Reduzierung des Dosierungsintervalls gemäß Fachinformation potenziell möglich gewesen. Eine Umstellung auf ein Dosierungsintervall alle 2 Monate hätte jedoch frühestens ab Monat 4 erfolgen können. Da die für die Nutzenbewertung relevante placebokontrollierte Behandlungsdauer nur 24 Wochen betrug, die Anpassung des Dosierungsintervalls laut Fachinformation nicht zwangsläufig erfolgen muss und davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten hierfür nicht infrage gekommen wäre, wird die fehlende Option zur Anpassung des Dosierungsintervalls für die Nutzenbewertung als vernachlässigbar eingeschätzt.

In der Studie war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken erlaubt. Eingesetzt werden konnten aus Plasma gewonnene oder rekombinante C1-INH, Bradykinin-2-Rezeptorantagonisten (Icatibant) oder Kallikrein-Inhibitoren (Ecallantid). Während eine Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab, C1-INH oder Berotralstat ab 5 Halbwertszeiten vor dem Screening nicht erlaubt war, war eine Langzeitprophylaxe mit stabiler Dosis mit Androgenen oder Tranexamsäure erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die zeitnormalisierte Anzahl der durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken pro 4 Wochen während der 24-wöchigen

Behandlungsphase (Tag 1 bis 169). Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studien APeX-2 und APeX-J (Studien mit Berotralstat)

Die Studien APeX-2 und APeX-J sind doppelblinde, randomisierte Studien zu Berotralstat bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und ≥ 40 kg Körpergewicht mit HAE Typ I oder Typ II. Die Studien umfassen jeweils eine 10-wöchige Screening-Phase, inklusive einer Run-in-Phase von bis zu 56 Tagen, und eine bis zu 240-wöchige (Studie APeX-2) bzw. bis zu 104-wöchige (Studie APeX-J) Behandlungsphase, die in 3 Phasen unterteilt ist. In der ersten doppelblinden Behandlungsphase über 24 Wochen (Tag 1 bis Tag 168) wurde Berotralstat in 2 verschiedenen Dosierungen (110 mg und 150 mg) im Vergleich zu Placebo untersucht. In der zweiten, doppelblinden Behandlungsphase (Woche 24 bis Woche 48 [Studie APeX-2] bzw. Woche 24 bis Woche 52 [Studie APeX-J]) erhielten alle Patientinnen und Patienten Berotralstat in der Dosierung von 110 mg oder 150 mg. In der dritten, offenen Behandlungsphase (Woche 48 bis zu Woche 240 [Studie APeX-2] bzw. Woche 52 bis zu Woche 104 [Studie APeX-J]) erhielten alle Patientinnen und Patienten Berotralstat in der Dosierung von 150 mg. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils die erste 24-wöchige, placebokontrollierte Behandlungsphase der Studien APeX-2 und APeX-J mit Berotralstat in der Dosierung von 150 mg im Vergleich zu Placebo relevant.

In die Studien APeX-2 und APeX-J wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit klinischer Diagnose eines HAE Typ I oder Typ II definiert als C1-INH-Mangel gemäß funktioneller C1-INH-Aktivität $< 50\%$ des Normalwerts und einer C4-Konzentration $< LLN$ während der Screeningphase. Bei einer funktionellen C1-INH-Aktivität zwischen 50% und LLN war für den Einschluss der Patientin bzw. des Patienten in die Studie akzeptabel, wenn eine Mutation im SERPING-1-Gen vorlag, die bekanntlich oder wahrscheinlich mit HAE Typ I oder Typ II assoziiert ist, alternativ konnte in APeX-2 eine erneut getestete funktionelle C1-INH-Aktivität $< 50\%$ nachgewiesen werden. In beiden Studien galt dass bei Abwesenheit einer niedrigen C4-Konzentration während einer interkritischen Phase (d. h., wenn bei der Patientin bzw. dem Patienten keine HAE-Attacke auftritt) 1 der folgenden Kriterien zur Bestätigung eines HAE zulässig war: 1.) Mutation im SERPING-1-Gen, die bekanntlich oder wahrscheinlich mit HAE Typ I oder Typ II assoziiert ist, 2.) bestätigte Familiengeschichte eines C1-INH-Mangels, 3.) während einer HAE-Attacke innerhalb des Screenings erneut getestete C4-Konzentration mit einem Resultat $< LLN$. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer anderen Form rezidivierender Angioödeme. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 2 HAE-Attacken während der ≥ 14 bis ≤ 56 Tage (APeX-2) bzw. 56 Tage (APeX-J) langen Run-in-Phase gehabt haben.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl HAE-Attacken/Monat während der Run-in-Phase erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Tagebuch überprüft. Die Einträge wurden durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt (Studie APeX-2) oder durch die unabhängige Expertin bzw. den unabhängigen Experten (Studie APeX-J) gesichtet und bewertet, inwiefern es sich bei den berichteten Symptomen – unter Berücksichtigung klinischer Charakteristika sowie ggf. zusätzlich klärender Fragen an die Patientin bzw. den Patienten – um eine HAE-Attacke handelte. Eine HAE-Attacke wurde als solche gewertet, wenn diese mit Symptomen einer Schwellung einherging. Symptome einer Schwellung konnten neben den sichtbaren Schwellungen auch Beschwerden in der oropharyngealen oder abdominalen Region umfassen, die auf eine innere Schwellung hindeuten. Zudem musste die HAE-Attacke entweder behandelt worden sein, eine medizinische Versorgung erfordert haben oder nachweislich zu einer Funktionsbeeinträchtigung geführt haben.

In der Studie APeX-2 wurden in Phase 1 insgesamt 121 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 110 mg Berotralstat (N = 41), 150 mg Berotralstat (N = 40) oder Placebo (N = 40) zugeteilt. 1 Patientin oder 1 Patient im Placeboarm erhielt keine Studienbehandlung. In der Studie APeX-J wurden in Phase 1 insgesamt 19 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 110 mg Berotralstat (N = 6), 150 mg Berotralstat (N = 7) oder Placebo (N = 6) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien jeweils stratifiziert nach HAE-Attackenrate zu Studienbeginn (erfasst zwischen 1. Screeningvisite und Behandlungsbeginn; ≥ 2 HAE-Attacken/Monat vs. < 2 HAE-Attacken/Monat).

Die Behandlung mit Berotralstat im Studienarm mit der 150 mg Dosierung erfolgte in den Studien APeX-2 und APeX-J gemäß den Angaben in der Fachinformation [18]. Der Berotralstat-Arm mit der Dosierung von 110 mg ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt.

In den Studien war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken erlaubt. Eingesetzt werden konnten in der Studie APeX-2 aus Plasma gewonnene oder rekombinante C1-INH, Icatibant und Ecallantid, in der Studie APeX-J aus Plasma gewonnene C1-INH und Icatibant. Zudem war in beiden Studien eine Prophylaxe mit C1-INH aufgrund eines unvorhersehbaren / ungeplanten Eingriffs erlaubt. Die Patientinnen und Patienten durften innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening keine Androgene oder Tranexamsäure sowie innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening keine C1-INH zur Prophylaxe von HAE-Attacken erhalten haben.

Primärer Endpunkt der Studien war die Rate der durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt (Studie APeX-2) oder durch eine unabhängige Expertin bzw. einen unabhängigen Experten (APeX-J) bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 168).

Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donidalorsen vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	OASIS-HAE		APeX-2		APeX-J	
	Donidalorsen	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N = 45 ^a	N = 22	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (15)	35 (11)	40 (14)	45 (14)	37 (9)	42 (14)
Geschlecht [w / m], %	62 / 38	36 / 64	58 / 43	68 / 33	86 / 14	83 / 17
Abstammung, n (%)						
weiß	42 (93)	18 (82)	38 (95)	37 (93)	0 (0)	0 (0)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2)	1 (5)	1 (3)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (86)	6 (100)
weitere	1 (2) ^b	3 (14) ^c	1 (3) ^b	1 (3) ^b	1 (14) ^b	0 (0) ^b
BMI beim Screening [kg/m ²], MW (SD)	28,0 (6,7)	28,9 (9,2)	30,4 (6,7)	29,3 (6,8)	22,3 (5,0)	28,3 (5,9)
HAE-Typ, n (%)						
Typ I	42 (93)	20 (91)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Typ II	3 (7)	2 (9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)	22 (49)	12 (55)	26 (65)	34 (85)	4 (57)	5 (83)
Familiäre Vorgeschichte von HAE, n (%)	41 (91)	17 (77)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zeit seit Diagnose [Jahre], MW (SD)	18,9 (13,2)	18,2 (10,2)	28,7 (13,1)	33,4 (14,0)	17,7 (9,1)	22,3 (11,4)
Zeit seit Diagnose [Jahre], Median [Min; Max]	17,0 [0; 52]	18,0 [2; 36]	26,5 [4,0; 53,0]	32,5 [2,0; 62,0]	21,0 [4,0; 26,0]	21,5 [10,0; 37,0]
Alter bei Symptombeginn, MW (SD)	11,6 (9,9)	12,9 (7,2)	11,2 (5,9)	11,0 (8,9)	19,6 (7,2)	20,0 (15,8)
Vorherige Langzeitprophylaxe, n (%) ^d	6 (13)	5 (23)	30 (75) ^e	29 (73) ^e	6 (86)	4 (67)
Anzahl an Attacken in den letzten 12 Monaten, Median [Q1, Q3]	36 [15; 57]	24 [12; 47]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donidalorsen vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	OASIS-HAE		APeX-2		APeX-J	
	Donidalorsen	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N = 45 ^a	N = 22	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Rate der HAE-Attacken [Attacken/Monat] ^f						
MW (SD)	3,6 (2,2)	2,9 (1,7)	3,1 (1,6)	2,9 (1,1)	2,0 (1,1)	2,5 (1,5)
Median [Min; Max]	3,3 [0,5; 10,0]	2,5 [1,0; 8,1]	2,7 [0,9; 6,7]	3,0 [1,3; 6,2]	2,2 [0,8; 3,9]	2,2 [0,9; 5,3]
Anzahl von Patientinnen/Patienten mit, n (%)						
≥ 2 Attacken pro Monat	33 (73)	16 (73)	30 (75)	27 (68)	4 (57)	3 (50)
< 2 Attacken pro Monat	12 (27)	6 (27)	10 (25)	12 (30)	3 (43)	3 (50)
Therapieabbruch, n (%)	1 (2) ^g	4 (18) ^g	3 (8 ^h) ⁱ	5 (13 ^h) ⁱ	0 (0)	1 (17 ^h) ^j
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^k	k. A. ^k	k. A. ^l	k. A. ^l	k. A. ^l	k. A. ^l

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donidalorsen vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	OASIS-HAE		APeX-2		APeX-J	
	Donidalorsen	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N = 45 ^a	N = 22	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben</p> <p>b. beinhaltet die Kategorie „andere“</p> <p>c. eigene Berechnung; beinhaltet die Kategorien „Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas“ und „Mehrere“</p> <p>d. Studie OASIS-HAE: Prophylaktische Mittel der ersten Wahl, ausgenommen Androgene und Tranexamsäure; Studien APeX-2 und APeX-J: jegliche vorherige prophylaktische Behandlung des HAE</p> <p>e. Im Interventions- bzw. Kontrollarm hatten 12 (30 %) vs. 11 (28 %) Patientinnen und Patienten eine prophylaktische Behandlung innerhalb 30 Tage vor Screening.</p> <p>f. Erhebungszeitraum zwischen Screening und Beginn der Studienmedikation</p> <p>g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Mangelnde Wirksamkeit (2 % vs. 14 %), Schwangerschaft (0 vs. 4,5 %).</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- bzw. Kontrollarm waren: UEs (jeweils 3 %), fehlende Wirksamkeit (3 % vs. 5 %), Einwilligung zurückgezogen (jeweils 3 %) (Prozentangaben: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten). Darüber hinaus erhielt 1 Patientin oder 1 Patient im Kontrollarm keine Studienbehandlung.</p> <p>j. Grund für den Therapieabbruch im Kontrollarm war: UE</p> <p>k. Es liegen keine Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch vor.</p> <p>l. Es liegen keine expliziten Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch vor. Aus Modul 4 A zu Berotralstat geht hervor, dass im Interventions- vs. Kontrollarm 38 vs. 36 Patientinnen und Patienten (Studie APeX-2) bzw. 7 vs. 6 Patientinnen und Patienten (Studie APeX-J) alle Beurteilungen in der placebokontrollierten Phase 1 abgeschlossen haben.</p> <p>BMI: Body Mass Index; HAE: hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>						

Die Charakteristika der Patientenpopulationen sind zwischen den einzelnen Studien und Studienarmen bis auf das Merkmal Geschlecht in der Studie OASIS-HAE und vorherige Langzeitprophylaxe (siehe unten) weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten in den 3 Studien waren im Mittel um die 40 Jahre alt. Die Population der Studien OASIS-HAE und APeX-2 war mehrheitlich weiß, in der kleineren Studie APeX-J mehrheitlich asiatisch. In der Studie OASIS-HAE waren etwa 53 % weiblich, in der Studie APeX-2 63 % und in der Studie APeX-J 85 %. Eine Vorgeschichte von laryngealen Attacken war in den Placeboarmen der Studien etwas häufiger als in den Interventionsarmen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in den Studien APeX-2 und APeX-J war bereits mit einer Langzeitprophylaxe, wozu auch Androgene und Tranexamsäure gezählt wurden, vorbehandelt (ca. 74 %), während ca. 16 % der Patientinnen und Patienten der Studie OASIS-HAE eine vorherige Langzeitprophylaxe (ohne Berücksichtigung von Androgenen und Tranexamsäure) erhielten. Angaben zur vorherigen Langzeitprophylaxe in einer vergleichbaren Operationalisierung liegen nicht vor. Die Zeit seit Diagnose betrug dabei ca. 19 Jahre in der Studie OASIS-HAE, in der Studie APeX-2 ca. 30 Jahre und in der Studie APeX-J etwa 20 Jahre. Die Patientinnen und Patienten in den Studien wiesen eine durchschnittliche Rate von 2,0 bis 3,6 HAE-Attacken/Monat während der Run-in-Phase (Studie OASIS-HAE) bzw. zwischen Screening und Beginn der Studienmedikation (Studien APeX-2 und APeX-J).

In allen 3 Studien brachen mehr Patientinnen und Patienten (13 % bis 18 %) im Placeboarm als im Interventionsarm (0 bis 8 %) die Therapie vorzeitig ab. Es liegen keine expliziten Angaben zu der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch hervor. Für die Studien APeX-2 und APeX-J geht aus Modul 4 A zu Berotralstat hervor, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten alle Beurteilungen in der placebokontrollierten Phase 1 abgeschlossen hat.

I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Studiendesign

Die Studien OASIS-HAE und APeX-2 sowie APeX-J sind multizentrische, doppelblinde RCTs, in die jeweils Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder Typ II eingeschlossen wurden. Es liegen geringfügige Unterschiede bei den für den Studieneinschluss relevanten Diagnosekriterien vor. In die Studie OASIS-HAE konnten Patientinnen und Patienten mit einem C1-INH-Funktionslevel $< 40\%$ des Normalwerts eingeschlossen werden. Bei einer funktionalen Aktivität von 40% bis 50% des Normalwerts musste für einen Einschluss zusätzlich die Konzentration des Komplementfaktors C4 $< LLN$ oder eine pathogene Mutation des SERPING-1-Gens nachgewiesen werden. In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde zum Einschluss eine funktionale Aktivität von C1-INH $< 50\%$ vorausgesetzt als auch eine Konzentration von C4 $< LLN$. Allerdings konnten auch Patientinnen und Patienten mit einem C1-INH $\geq 50\%$ aber $< LLN$ eingeschlossen werden, wenn eine pathogene SERPING-1 Genmutation nachgewiesen werden konnte. Es liegen insgesamt keine Hinweise vor, dass

durch die geringfügigen Unterschiede bei den Einschlusskriterien unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen wurden. Alle 3 Studien umfassen jeweils eine maximal 56-tägige Run-in-Phase, in der die Patientinnen und Patienten ≥ 2 HAE-Attacken haben mussten, um in die Behandlungsphase mit der Studienmedikation übergehen zu können.

Die Dauer der placebokontrollierten Behandlungsphase beträgt in allen 3 Studien 24 Wochen. Die Zeiträume der Studiendurchführung unterscheiden sich nur geringfügig. Während die Studie OASIS-HAE im Jahr 2022 begann und 2023 abgeschlossen wurde, haben die Studien APeX-2 und APeX-J bereits im Jahr 2018 begonnen und die placebokontrollierte Phase wurde jeweils 2019 abgeschlossen. Die Studie APeX-J wurde ausschließlich in Japan durchgeführt, während die Studien OASIS-HAE und APeX-2 Patientinnen und Patienten global rekrutierten. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Merkmal Region die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst. Der Unterschied im Merkmal Region in der Studie APeX-J stellt daher insgesamt die hinreichende Ähnlichkeit der Studien nicht infrage.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Angaben zu den Patientencharakteristika befinden sich in Abschnitt I 3.2, Angaben zu Lokalisation der HAE-Attacken vor Studienbeginn sowie zu Vor- und Begleitbehandlungen der Patientenpopulationen sind zudem ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Unterschiede in den Patientencharakteristika zeigen sich in der Studie APeX-J im Vergleich zu den beiden Studien APeX-2 und OASIS-HAE hinsichtlich des Anteils von Frauen und der Abstammung (Tabelle 8). Zwar war in der Studie APeX-J der Anteil von Frauen an der Studienpopulation etwas höher als in den Studien OASIS-HAE und APeX-2, insgesamt wurden jedoch in allen Studien mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Entsprechend der Studiendurchführung in Japan wurden in die Studie APeX-J hauptsächlich asiatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wohingegen die Population in den Studien OASIS-HAE und APeX-2 mehrheitlich weiß war. Es liegen keine Hinweise vor, dass das Merkmal Abstammung die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst. Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen den Studien OASIS-HAE und APeX-2 sowie APeX-J als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Unterschiede zwischen den Studien bestehen beim Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Langzeitprophylaxe (APeX-2 Interventionsarm: 75 %; Placeboarm: 73 %; APeX-J Interventionsarm: 86 %; Placeboarm: 67 %; OASIS-HAE Interventionsarm: 13 %; Placeboarm: 23 %). Die Operationalisierung unterscheidet sich jedoch zwischen den Studien (Berücksichtigung von Androgenen und Tranexamsäure in APeX-2 und APeX-J, jedoch nicht in OASIS-HAE). Zu Studienbeginn haben die Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien keine Langzeitprophylaxe mit anderen Medikamenten erhalten (außer 1 Patient Tranexamsäure und 3 Patientinnen und Patienten Androgene in der OASIS-HAE, siehe unten). Sowohl die Rate

an HAE-Attacken zu Baseline (OASIS-HAE: 2,9 bis 3,6 HAE-Attacken/Monat; APeX-2: 2,9 bis 3,1 HAE-Attacken/Monat; APeX-J: 2,0 bis 2,5 Attacken pro Monat; siehe Tabelle 8) als auch die Baselinewerte der Endpunkte zur Morbidität (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels Angioedema-Quality-of-Life [AE-QoL]; siehe Tabelle 14) zeigen, dass bei den Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss eine vergleichbare Krankheitslast vorlag. Es liegen somit keine Hinweise vor, dass das Merkmal vorherige Langzeitprophylaxe die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst.

Für die Studien APeX-2 und APeX-J liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten HAE Typ I bzw. Typ II vorlag. Dies ist jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Dies ist darin begründet, dass sich zum einen HAE Typ I und Typ II hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik, Prognose und Behandlungsoptionen nicht unterscheiden, und zum anderen unter der Annahme einer Häufigkeit von Typ I und Typ II gemäß den Leitlinien [19,20] sowie der Verwendung hinreichend vergleichbarer Einschlusskriterien in den Studien von einer Verteilung von Typ I und Typ II vergleichbar zur Studie OASIS-HAE auszugehen ist. Auch hinsichtlich der familiären Vorgeschichte von HAE fehlen Angaben für die Studien APeX-2 und APeX-J. Eine Familienanamnese ist für die Diagnose des HAE relevant [19,20]. Es liegen allerdings keine Hinweise vor, dass das Merkmal familiäre Vorgeschichte die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst. Es ist zudem - unter Berücksichtigung der als hinreichend vergleichbar eingeschätzten Ein- und Ausschlusskriterien der Studien - nicht davon auszugehen, dass die Unterschiede in den einzelnen Charakteristika eine Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs basierend auf den Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J infrage stellen.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators sowie der Begleitbehandlung

Der Brückenkomparator im vorliegenden indirekten Vergleich ist Placebo. In der Studie OASIS-HAE sowie den Studien APeX-2 und APeX-J war die Einnahme von Bedarfsmedikation mit C1-INH und Icatibant zur Behandlung von HAE-Attacken erlaubt. In den Studien OASIS-HAE und APeX-2 war auch Ecallantid als Bedarfsmedikation erlaubt, das jedoch in Deutschland nicht zugelassen ist. Ecallantid wurde jedoch sowohl in der Studie OASIS-HAE als auch in der Studie APeX-2 [11] bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten als Begleitmedikation für HAE-Attacken eingesetzt.

Eine Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken mit C1-INH, Androgenen oder Antifibrinolytika bzw. Tranexamsäure war in den Studien APeX-2 und APeX-J innerhalb definierter Zeiträume vor dem Screening bzw. der Run-in-Phase sowie während der Studien nicht erlaubt. In der Studie OASIS-HAE war eine Prophylaxe mit C1-INH ebenfalls nicht erlaubt, allerdings war eine Langzeitprophylaxe mit Androgenen und Tranexamsäure in einer stabilen Dosis erlaubt. Dies betraf jedoch höchstens 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1 Patientin bzw. Patient im Placeboarm. Zudem durften Angiotensin-konvertierendes-Enzym(ACE)-

Inhibitoren während der Studien nicht verabreicht werden, sowie in der Studie OASIS-HAE innerhalb von 4 Wochen vor der Run-in-Phase bzw. in den Studien APeX-2 und APeX-J innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S1-Leitlinie [20] sowie den Empfehlungen der World Allergy Organization (WAO) und European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [19], denen zufolge ACE-Inhibitoren die Häufigkeit bzw. Schwere von HAE-Attacken steigern können, und daher abzusetzen sind und künftig gemieden werden müssen.

Hinsichtlich der Vor- und Begleitbehandlung mit östrogenhaltigen Medikamenten unterscheiden sich die Studien APeX-2 und APeX-J von der Studie OASIS-HAE. In der Studie OASIS-HAE durften keine östrogenhaltigen Medikamente mit systemischer Absorption (z. B. orale Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie) ab 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie verabreicht werden. Dies entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [19,20], denen zufolge östrogenhaltige orale Kontrazeptiva und Östrogen-Hormonersatztherapien die Häufigkeit bzw. Schwere von HAE-Attacken steigern können, und daher abzusetzen sind und künftig gemieden werden müssen. Dahingegen war in den Studien APeX-2 und APeX-J nur die Initiierung einer östrogenhaltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen nach der Visite zum Screening oder während der Studie nicht erlaubt. Eine etablierte Verwendung (Initiierung ≥ 56 Tage vor dem Screening) durfte während der Studien fortgesetzt werden. Angaben dazu, wie viele Patientinnen in den Studien APeX-2 und APeX-J östrogenhaltige Medikamente erhielten, liegen jedoch nicht vor.

Um den potenziellen Einfluss der unterschiedlichen Vorgaben hinsichtlich östrogenhaltiger Medikamente auf die Studienergebnisse einzuschätzen, wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht, inwiefern sich die Effekte für den Endpunkt HAE-Attacken (operationalisiert als monatliche Rate) bei Männern (kein potenzieller Einsatz östrogenhaltiger Medikamente) von denen zur gesamten Studienpopulation unterscheiden. Wie in der Gesamtstudienpopulation (Tabelle 12) zeigt sich auch bei Männern beim indirekten Vergleich von Donidalorsen mit Berotralstat ein Effektschätzer deutlich < 1 (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,62 [0,24; 1,59]; $p = 0,323$; basierend auf vorliegenden Ergebnissen zur Studie OASIS-HAE und APeX-2). Die monatliche HAE-Attackenrate bei den Frauen im jeweiligen Placeboarm zu Studienende (OASIS-HAE: 2,17 HAE-Attacken/Monat; APeX-2: 2,16 HAE-Attacken/Monat; APeX-J: k. A.) unterscheidet sich nicht maßgeblich. Zu den Baselinewerten der Endpunkte zur Morbidität (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels AE-QoL) liegen getrennt nach Geschlecht für die Studie OASIS-HAE keine Angaben vor. Allerdings sind diese Baselinewerte bei Betrachtung der Gesamtpopulationen in den 3 Studien (> 50 bis 85% Frauenanteil) vergleichbar. Insgesamt wird die Unsicherheit durch die ggf. abweichende Begleitbehandlung mit Östrogenen in den Studien als gering eingeschätzt.

Der Einsatz von während der Studie verabreichten Bedarfsmedikationen wird als hinreichend vergleichbar zwischen den Studien eingeschätzt (siehe Tabelle 19 in I Anhang B), wobei für die Studie APeX-J keine Angaben vorliegen. In den Studien OASIS-HAE und APeX-2 wurde hauptsächlich C1-INH und Icatibant zur Bedarfsbehandlung des HAE verabreicht [11]. Basierend auf den Vorgaben in der Studienplanung zu erlaubten und nicht erlaubten Begleitbehandlungen ist davon auszugehen, dass C1-INH und Icatibant auch in der Studie APeX-J als Bedarfsmedikation verabreicht wurden.

Zusammenfassung der Ähnlichkeit der Studien

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist deren Ähnlichkeit. Die Studien weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich. Die beschriebenen Unterschiede in einzelnen demografischen und klinischen Charakteristika (Geschlecht, Abstammung, Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger Langzeitprophylaxe) und den möglichen Begleitbehandlungen (Androgene, Tranexamsäure, östrogenhaltige Medikamente) zwischen den Studien OASIS-HAE und APeX-2 und APeX-J stellen die hinreichende Ähnlichkeit und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo ebenfalls nicht infrage.

I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Laut Angaben des pU sei die Studie OASIS-HAE hauptsächlich in westlichen Studienzentren durchgeführt worden und somit hätten auch Studienteilnehmer aus Deutschland teilgenommen. Die Studienpopulation entspräche in den wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der deutschen Zielpopulation. Weiterhin entspräche die Behandlung der Patientinnen und Patienten dem Versorgungsstandard in Deutschland. Die Studie APeX-2 sei ebenfalls hauptsächlich in westlichen Studienzentren durchgeführt wurden und die Studienpopulation entspräche in den wesentlichen Charakteristika der deutschen Zielpopulation. So seien 90 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung. Die Studie APeX-J sei in Japan durchgeführt worden, es könne somit davon ausgegangen werden, dass der Versorgungsstandard dem in Deutschland hinreichen ähnlich sei. Weiterhin hätten den Patientinnen und Patienten in APeX-2 und APeX-J die gleichen Medikamente zur Akutbehandlung von HAE-Attacken zur Verfügung gestanden, welche auch in Deutschland zum Versorgungsstandard zählen würden. Somit seien die Ergebnisse der Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - HAE-Attacken
 - Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: specific health problem (WPAI+CIQ:SHP) Frage 10 bzw. Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Frage 6
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels des EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat

Vergleich Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität ^a	HAE-Attacken ^b	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI ^c)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)	SUEs	Schwere UEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Donidalorsen vs. Placebo									
OASIS-HAE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	nein ^e
Berotralstat vs. Placebo									
APeX-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^f	ja	nein ^e
APeX-J	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^f	ja	nein ^e
Indirekter Vergleich durchführbar	ja ^g	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^h	ja	nein ^h
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als monatliche Rate von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums und als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Attackenfreiheit) c. Für die Studie OASIS-HAE wird die Frage 10 des WPAI+CIQ:SHP herangezogen, für die Studien APeX-2 und APeX-J die Frage 6 des WPAI, die der Frage 10 des WPAI+CIQ:SHP entspricht. d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgende Textabschnitte e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie / den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. f. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich). g. Es wurde vom pU kein indirekter Vergleich in Modul 4 A vorgelegt. h. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten verfügbar sind.</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI+CIQ:SHP: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: specific health problem;</p>									

HAE-Attacken

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt das Therapieziel gemäß der abgelaufenen deutschen S1-Leitlinie zum HAE durch C1-INH-Mangel aus dem Jahr 2019 [20] die Vermeidung einer Erstickung, die Vermeidung von Attacken oder Verminderung

der Krankheitsaktivität (Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken) und, damit verbunden, die Normalisierung der Lebensqualität dar. Die aktuelleren internationalen Empfehlungen der WAO und EAACI zur Behandlung des HAE aus dem Jahr 2021 beschreibt als Therapieziel einer Langzeitprophylaxe, die vollständige Kontrolle der Erkrankung und Normalisierung des Lebens der Patientinnen und Patienten. Eine vollständige Kontrolle bedeutet dabei, dass die Patientin bzw. der Patient keine Attacken mehr hat [19].

HAE-Attacken stellen in der vorliegenden Indikation patientenrelevante Ereignisse dar und eine Vermeidung von HAE-Attacken ist, wie zuvor beschrieben, ein zentrales Therapieziel. Als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts HAE-Attacken wird die HAE-Attackenrate (operationalisiert als mittlere monatliche Rate während der Behandlungsphase) und die Attackenfreiheit (operationalisiert als Anteil Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase) angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Nachfolgend wird die Erfassung und Operationalisierung der HAE-Attacken in den Studien erläutert.

Erfassung von HAE-Attacken

Die Erfassung der HAE-Attacken erfolgte in der Studie OASIS-HAE über den tagebuchähnlichen Fragebogen Angioedema Activity Score (AAS). Dieser sollte von den Patientinnen und Patienten unabhängig von dem Auftreten einer HAE-Attacke täglich ausgefüllt werden und beinhaltet unter anderem Fragen zu Symptomlast (wie stark körperliche Beschwerden wie Schmerzen und Brennen und wie stark eine kosmetische Beeinträchtigung empfunden wird) und zu Beeinträchtigung der alltäglichen Tätigkeiten aufgrund einer HAE-Attacke. Trat eine HAE-Attacke auf, sollten die Patientinnen und Patienten zusätzlich innerhalb von 72 Stunden das Studienzentrum kontaktierten und weitere Einzelheiten melden. Dabei sollte unter anderem die Lokalisation, der empfundene Schweregrad, die Notwendigkeit einer medizinischen Intervention sowie der Start- und Endzeitpunkt erhoben werden. Zusätzlich sollte das Studienpersonal 1-mal die Woche Kontakt zu den Patientinnen und Patienten aufnehmen und sich nach dem Auftreten von HAE-Attacken erkundigen. In den Studien APeX-2 und APeX-J sollten die Patientinnen und Patienten täglich ein elektronisches Tagebuch ausfüllen und angeben, ob Symptome einer HAE-Attacke innerhalb der letzten 24 Stunden auftraten oder nicht. Das Tagebuch wurde unabhängig vom Auftreten einer HAE-Attacke ausgefüllt. Wenn die Patientin bzw. der Patient eine HAE-Attacke berichtete, sollte sie bzw. er zusätzliche Informationen zur Attacke (Beginn und Ende, Symptome, Lokalisation, Schweregrad, verabreichte Behandlungen, Inanspruchnahme zusätzlicher medizinischer Hilfe) eintragen. Die Prüferin bzw. der Prüfer sollte die Patientin bzw. den Patienten innerhalb von etwa 2 Werktagen nach der HAE-Attacke kontaktieren. Bei mangelnder Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Tagebuchs sollte ein Folgetraining zum Ausfüllen von diesem angesetzt werden.

Bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation sollte in den Studien APeX-2 und APeX-J weiterhin das Auftreten von HAE-Attacken im Tagebuch bis Woche 24 dokumentiert werden. Auch in der Studie OASIS-HAE war gemäß Studienplanung bei vorzeitigem Abbruch weiterhin die Dokumentation von HAE-Attacken vorgesehen (bis 13 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation).

Inwiefern es sich bei den berichteten Symptomen um eine HAE-Attacke handelt, wurde basierend auf den Angaben der Patientinnen und Patienten durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt bestätigt (Studien OASIS-HAE und APeX-2) oder durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt überprüft und von einer unabhängigen Expertin bzw. einem unabhängigen Experten bestätigt (Studie APeX-J). Gemäß den Kriterien in der Studie OASIS-HAE wurde eine HAE-Attacke als solche gewertet, wenn diese mit mindestens 1 definierten Symptom an mindestens 1 definierter Lokalisation einherging. Eine Liste von typischen Symptomen und Lokalisationen war in der Studienplanung aufgeführt. Die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt sollte abschließend entscheiden, ob es sich bei dem Ereignis tatsächlich um eine HAE-Attacke gehandelt hat oder ob dem Ereignis eine andere Ursache zugrunde liegt. Gemäß den Kriterien in den Studien APeX-2 und APeX-J wurde eine HAE-Attacke als solche gewertet, wenn diese mit Symptomen einer Schwellung einherging. Prodromale Symptome in Abwesenheit einer Schwellung zählten nicht als HAE-Attacke. Symptome einer Schwellung konnten neben den sichtbaren Schwellungen auch Beschwerden in der oropharyngealen oder abdominalen Region umfassen, die auf eine innere Schwellung hindeuten. Zudem musste die HAE-Attacke entweder behandelt worden sein, eine medizinische Versorgung erfordert haben oder nachweislich zu einer Funktionsbeeinträchtigung geführt haben. Eine neue Attacke musste sich zeitlich von einer vorherigen Attacke abgrenzen, d. h. sie durfte nicht innerhalb von 24 Stunden (Studie OASIS-HAE) bzw. 48 Stunden (Studien APeX-2 und APeX-J) nach dem Ende der vorherigen HAE-Attacke beginnen. Die Erfassung von HAE-Attacken durch die Patientin oder den Patienten wird – insbesondere auch durch den regelmäßigen Kontakt mit dem Studienpersonal sowie klaren Protokollvorgaben – in allen 3 Studien als geeignet angesehen, HAE-Attacken nahezu vollständig zu erfassen.

Zusätzlich wurde in den Studien der Schweregrad der HAE-Attacken eingestuft. In den Studien APeX-2 und APeX-J sollte die Patientin bzw. der Patient im Tagebuch den Schweregrad der HAE-Attacke angeben, Angaben zur Schweregradeinteilung liegen für die Studien APeX-2 und APeX-J jedoch nicht vor. In der Studie OASIS-HAE erfolgte die Schweregradeinteilung (leicht, mittelschwer, schwer) durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt anhand in der Studienplanung definierter Kriterien (u. a. basierend auf Grad der Einschränkung täglicher Aktivitäten, Unterstützungsbedarf).

Insgesamt wird die Erfassung von HAE-Attacken in den Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J als hinreichend ähnlich angesehen. Die beschriebenen Unterschiede stellen die Durchführung

eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo nicht infrage. Unklar bleibt jedoch, inwiefern die Einstufung des Schweregrades in den Studien vergleichbar erfolgte, sodass in der vorliegenden Datensituation Auswertungen zu jeglichen HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad herangezogen werden (siehe nachfolgenden Textabschnitt).

Für die Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierungen

Im Hinblick auf die in den Leitlinien [19,20] beschriebenen Therapieziele einer Vermeidung von HAE-Attacken bzw. der vollständigen Kontrolle der Erkrankung (definiert als Attackenfreiheit) wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken sowie die Attackenfreiheit herangezogen. Sowohl in der Studie OASIS-HAE als auch in den Studien APeX-2 und APeX-J waren Auswertungen über den gesamten Studienzeitraum zur monatlichen Rate von HAE-Attacken in der Studienplanung prädefiniert. Zur Operationalisierung der Attackenfreiheit waren in der Studie OASIS-HAE Auswertungen von Woche 5 bis 24 (Tag 29 bis 169) prädefiniert. Eine post hoc Auswertung von Woche 1 bis 24 (Tag 1 bis 169) legt der pU in Modul 4 A vor, diese wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Erhebung der Attackenfreiheit über den gesamten Studienzeitraum war in den Studien APeX-2 und APeX-J prädefiniert.

Die Attackenfreiheit in den vorliegenden Auswertungen für den indirekten Vergleich ist definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase. Die monatliche Rate der HAE-Attacken der Patientin bzw. des Patienten während der Behandlungsphase wurde berechnet als die Anzahl der HAE-Attacken dividiert durch die Beobachtungsdauer (in Tagen) der Patientin bzw. des Patienten ab Behandlungsbeginn multipliziert mit 28 Tagen.

In die herangezogenen Auswertungen zur Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken und der Attackenfreiheit gehen alle bestätigten HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad und unabhängig von der Lokalisation ein. Dies ist sachgerecht, da HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad und der Lokalisation mit einer spürbaren Symptomatik einhergehen und somit patientenrelevant sind. Aufgrund der zuvor beschriebenen Unterschiede in der Beurteilung des Schweregrades der HAE-Attacken und den fehlenden Informationen zur Schweregradeinteilung ist eine Betrachtung abhängig vom Schweregrad in der vorliegenden Datensituation nicht möglich. Der pU legt in Modul 4 A auch Auswertungen für die laryngeale monatliche HAE-Attackenrate vor. Die Kriterien zur Erfassung einer laryngealen HAE-Attacke sind in den 3 Studien hinreichend ähnlich und umfassen unter anderem Schluckbeschwerden, Schwellungen des Mundes und Atembeeinträchtigungen. Laryngeale Attacken treten nur sehr selten auf und die monatliche Rate der laryngealen HAE-Attacken ist bereits in der Gesamtrate der monatlichen HAE-Attacken berücksichtigt. Da laryngeale HAE-Attacken allerdings potenziell lebensbedrohlich verlaufen können, werden diese zusätzlich ergänzend dargestellt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI)

Der Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mittels des WPAI ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In der Studie OASIS-HAE wurde der WPAI+CIQ:SHP und in den Studien APeX-2 und APeX-J der WPAI erhoben. Frage 6 des WPAI lautet: „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“. Frage 10 des WPAI+CIQ:SHP hat zusätzlich mit aufgeführt, dass auch der Unterrichtsbesuch nicht berücksichtigt werden soll („ausgenommen Berufstätigkeit oder Unterrichtsbesuch“). Die Patientin bzw. der Patient nimmt eine Bewertung auf einer Skala von 0 bis 10 vor, wobei 0 für „Gesundheitliche Probleme hatten keine Auswirkung auf meine täglichen Aktivitäten“ und 10 für „Gesundheitliche Probleme haben mich völlig an meinen täglichen Aktivitäten gehindert“ steht. Die Frage 10 des WPAI+CIQ:SHP und die Frage 6 des WPAI sind hinreichend vergleichbar.

Die Erhebung des WPAI+CIQ:SHP erfolgte in der Studie OASIS-HAE wöchentlich. In den Studien APeX-2 und APeX-J an Tag 1, Tag 29, Tag 57, Tag 85, Tag 127 und Tag 169. Insgesamt erfolgte die Erhebung in der Studie OASIS-HAE häufiger als in den Studien APeX-2 und APeX-J. Vor dem Hintergrund der vorliegenden chronischen Erkrankung und der kontinuierlichen Therapie, wird eine potenzielle Verzerrung durch die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte als vernachlässigbar eingeschätzt. Die Rücklaufquoten im Interventionsarm- und Placeboarm zu allen Zeitpunkten liegen in der Studie OASIS-HAE bei durchschnittlich 85 %, in den Studien APeX-2 bei ≥ 90 % und in der Studie APeX-J bei 100 %.

Die vom pU für den WPAI vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) zum indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Endpunkte Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie OASIS-HAE an Tag 1, Tag 85 und Tag 169, in den Studien APeX-2 und APeX-J an Tag 1, Tag 29, Tag 57, Tag 85, Tag 127 und Tag 169. Insgesamt erfolgte die Erhebung in der Studie OASIS-HAE seltener als in den Studien APeX-2 und APeX-J. Vor dem Hintergrund der vorliegenden chronischen Erkrankung und der kontinuierlichen Therapie, wird eine potenzielle Verzerrung durch die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte als vernachlässigbar eingeschätzt. Die Rücklaufquoten liegen im Interventions- und Placeboarm zu allen Zeitpunkten in der Studie OASIS-HAE bei ≥ 80 %, in der Studie APeX-2 bei ≥ 90 % und in der Studie APeX-J bei 100 %.

Zusätzlich war in den Studien APeX-2 und APeX-J neben der Erhebung an den zuvor genannten geplanten Studienvisiten eine Erhebung – beginnend ab Woche 4 – vorgesehen, wenn bei der Patientin bzw. dem Patienten nach der letzten Visite eine HAE-Attacke auftrat. Laut statistischem Analyseplan gehen diese zusätzlichen Erhebungen nicht in die MMRM-Auswertungen ein, sondern nur die Erhebungen zu den geplanten Visiten.

Die vom pU für den Gesundheitszustand vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn mittels MMRM zum indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels AE-QoL)

Der AE-QoL ist ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch HAE-spezifische Symptome [21-23]. Der Fragebogen besteht aus 17 Fragen zu 4 Domänen (Funktion, Fatigue / Stimmung, Angst / Scham und Ernährung). Jede Frage wird auf einer 5-Punkte-Likert Skala (nie, selten, gelegentlich, oft, sehr oft) bezüglich des Zeitraums der letzten 4 Wochen beantwortet.

Die Scores der einzelnen Domänen ebenso wie der Gesamtscore (Mittelwert der einzelnen Domänen) werden linear auf einen Wertebereich von 0 bis 100 transformiert, höhere Werte bedeuten eine stärkere Einschränkung. Der Fragebogen wurde mit dem Ziel entwickelt, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu erfassen. Die Dimensionen psychische, physische und soziale Funktion werden über die verschiedenen Items im Fragebogen abgebildet. Der AE-QoL wird als valides Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen – jedoch nicht bei jugendlichen – Patientinnen und Patienten mit HAE eingeschätzt und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

In der Studie OASIS-HAE und in der Studie APeX-2 waren jeweils nur 4 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre alt, in der Studie APeX-J traf dies auf keine Patientin bzw. keinen Patienten zu. Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten, für die der AE-QoL zwar erhoben wurde, der Fragebogen jedoch nicht validiert ist (< 18 Jahre), bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die Erhebung des AE-QoL erfolgte in der Studie OASIS-HAE Tag 1, Tag 85 und Tag 169, in den Studien APeX-2 und APeX-J an Tag 1, Tag 29, Tag 57, Tag 85, Tag 127 und Tag 169. Insgesamt erfolgte die Erhebung in der Studie OASIS-HAE seltener als in den Studien APeX-2 und APeX-J. Vor dem Hintergrund der vorliegenden chronischen Erkrankung und der kontinuierlichen Therapie, wird eine potenzielle Verzerrung durch die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte als vernachlässigbar eingeschätzt. Die Rücklaufquoten liegen im Interventions- und Placeboarm zu allen Zeitpunkten in der Studie OASIS-HAE bei durchschnittlich 95 %, in der Studie APeX-2 bei ≥ 90 % und in der Studie APeX-J bei 100 %.

Die vom pU für den AE-QoL vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn mittels MMRM zum indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Weitere patientenberichtete Endpunkte

AAS, AECT, GAD-7, PGI-C und PGI-S

Im Rahmen der Studie OASIS-HAE wurden weitere patientenberichtete Endpunkte erhoben, wie der AAS, der Angioedema Control Test (AECT) und der Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7). Diese sind potenziell patientenrelevant, allerdings wurde die Validität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter geprüft, da diese in den Studien APeX-2 und APeX-J nicht erhoben wurden und somit kein indirekter Vergleich möglich ist. Für die patientenberichteten 1-Item-Skalen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Change (PGI-C) konnten sich in den Studienunterlagen zudem keine Angaben zum Wortlaut der Items finden, sodass für diese beiden Instrumente die Patientenrelevanz nicht eingeschätzt werden kann.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Der Endpunkt schwere UEs ist in den Studien OASIS-HAE und APeX-2 bzw. APeX-J unterschiedlich operationalisiert. In der Studie OASIS-HAE erfolgte laut Angaben in Modul 4 A die Schweregradeinteilung grundsätzlich basierend auf den Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dazu finden sich in den Studienunterlagen jedoch keine Angaben. Gemäß Studienprotokoll sollte die Schwere der UEs bei Labortwerten und UEs an der Injektionsstelle basierend auf den Kriterien der „Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials“ eingestuft werden. Labordiagnostische UEs, die nicht in dieser Liste aufgeführt sind, wurden unter Berücksichtigung der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Prüferin bzw. den Prüfer als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf Basis welcher Kriterien die Schweregradeinteilung für alle übrigen UEs erfolgte. Dies stellt keine adäquate Operationalisierung schwerer UEs in Abgrenzung von nicht schweren UEs dar und ist für die Nutzenbewertung somit nicht geeignet.

In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde der Schweregrad von UEs nach den Toxizitätstabellen für Erwachsene der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID), Version November 2007, klassifiziert [24,25]. Die DMID-Kriterien sind adaptiert nach Toxizitätstabellen der Division of Acquired Immunodeficiency Syndrom (DAIDS), den Common Toxicity Criteria (CTC) der National Cancer Institute (NCI), und der World Health Organization (WHO). Die Schweregradeinteilung der UEs nach DMID war für die Studie APeX-2 und APeX-J

jeweils im Studienprotokoll prädefiniert, schwere UEs wurden dabei operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich).

Unabhängig davon, dass die Schweregradeinteilung gemäß DMID potenziell eine adäquate Operationalisierung schwerer UEs in Abgrenzung von nicht schweren UEs in der vorliegenden Indikation darstellt, liegen für einen indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UEs für die Kante der Intervention Donidalorsen aus der Studie OASIS-HAE keine geeigneten Daten vor. Somit wird der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich für den Endpunkt schwere UEs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	HAE-Attacken ^b	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI) ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)	SUEs	Schwere UEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Donidalorsen vs. Placebo										
OASIS-HAE	N	N	N	N	N	N	N	– ^d	N	–
Berotralstat vs. Placebo										
APeX-2	N	N	N	N	N	N	N	N ^e	N	–
APeX-J	N	N	N	N	N	N	N	N ^e	N	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. operationalisiert als monatliche Rate von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums und als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Attackenfreiheit)
 c. Für die Studie OASIS-HAE wird die Frage 10 des WPAI+CIQ:SHP herangezogen, für die Studien APeX-2 und APeX-J die Frage 6 des WPAI, die der Frage 10 des WPAI+CIQ:SHP entspricht.
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgende Textabschnitte
 e. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich).
 AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; HAE: hereditäres Angioödem; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI+CIQ:SHP: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: specific health problem;

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien OASIS-HAE sowie APeX-2 und APeX-J jeweils als niedrig eingestuft.

In den 3 Studien waren tägliche Erhebungen, unabhängig vom Auftreten von HAE-Attacken vorgesehen. Der pU macht keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten bzw. zum Ausmaß fehlender Werte. In der vorliegenden Situation wird jedoch davon ausgegangen, dass HAE-Attacken in den Studien hinreichend sicher und nahezu vollständig erfasst wurden (siehe Abschnitt I 4.1). Zudem ist die Größe des beobachteten Effektes beim Endpunkt HAE-Attacken zu berücksichtigen, welcher nicht allein durch eine potenzielle Verzerrung durch fehlende Werte zu erklären wäre. Die bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich des Umganges und des

Ausmaßes potenziell fehlender Werte bleibt daher ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Donidalorsen mit Berotralstat bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden HAE zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen bzw. durch Angaben aus Modul 4 A zu Berotralstat ergänzt.

Für die Studie OASIS-HAE sind Tabellen zu häufigen UEs und häufigen SUEs in I Anhang C dargestellt. Abbrüche wegen UEs traten in der Studie OASIS-HAE nicht auf. Für die Studien APeX-2 und APeX-J sind die Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs (nur für die Studie APeX-2; in der Studie APeX-J traten keine SUEs auf), häufigen schweren UEs und Abbrüche wegen UEs ebenfalls in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity: HAE-Attacken) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Donidalorsen bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppenunterschied
	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^a	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity					
HAE-Attacken					
monatliche Rate ^{b, c}					
Donidalorsen vs. Placebo					
OASIS-HAE	45	0,44 [0,27; 0,73]	22	2,26 [1,66; 3,09]	0,19 [0,11; 0,35]; < 0,001
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	1,33 [k. A.]	39	2,35 [k. A.]	0,56 [0,41; 0,78]; < 0,001
APeX-J	7	1,08 [k. A.]	6	2,12 [k. A.]	0,51 [0,33; 0,79]; < 0,003
Gesamt ^d					0,54 [0,42; 0,70]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Donidalorsen vs. Berotralstat					
0,36 [0,19; 0,69]; 0,002					
<i>monatliche Rate laryngealer HAE-Attacken^{b, c} (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>Donidalorsen vs. Placebo</i>					
<i>OASIS-HAE</i>	<i>45</i>	<i>0,01 [0,00; 0,05]</i>	<i>22</i>	<i>0,05 [0,02; 0,14]</i>	<i>0,22 [0,04; 1,31]; 0,097</i>
<i>Berotralstat vs. Placebo</i>					
<i>APeX-2</i>	<i>40</i>	<i>0,07 [k. A.]</i>	<i>39</i>	<i>0,17 [k. A.]</i>	<i>0,39 [0,16; 0,97]; 0,044</i>
<i>APeX-J</i>	<i>7</i>	<i>n. b.</i>	<i>6</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{e, f}					
Donidalorsen vs. Berotralstat					
0,56 [0,08; 4,17]; 0,573					
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]^g; p-Wert
Attackenfreiheit^{b, h}					
Donidalorsen vs. Placebo					
OASIS-HAE	45	14 (31,1)	22	1 (4,5)	6,84 [0,96; 48,77]; 0,055
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	2 (5,0)	39	1 (2,6)	1,95 [0,18; 20,64]; 0,579
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	0,88 [0,02; 38,59]; 0,945
Gesamt ^d					1,56 [0,21; 11,54]; 0,664
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Donidalorsen vs. Berotralstat					
4,39 [0,27; 72,53]; 0,302					

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität: HAE-Attacken) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Donidalorsen bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppenunterschied Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^a	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^a	
a. Studie OASIS-HAE: Poisson-Modell mit der Rate der HAE-Attacken zu Baseline und der Interaktion zwischen Behandlungsarm und HAE-Attacken zu Baseline als Kovariablen und dem Logarithmus der Beobachtungsdauer als Offset-Variable. Studien APeX-2 und APeX-J: negatives Binomialmodell; berücksichtigt wurde die Kovariable die bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline. Der Logarithmus der Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable verwendet. b. Studien OASIS-HAE und APeX-2: von der Prüffärztin / dem Prüffarzt bestätigte HAE-Attacken; Studie APeX-J: von der unabhängigen Expertin / dem unabhängigen Experten bestätigte HAE-Attacken c. In den Studien OASIS-HAE, APeX-2 und APeX-J war ein Monat definiert als 28 Tage. d. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode) e. indirekter Vergleich nach Bucher [3] f. Für die Studie APeX-J liegen keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich vor. Für den indirekten Vergleich werden nur die Daten der Studie APeX-2 für die Vergleichsseite herangezogen. g. Berechnung über Vierfeldertafel; im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. h. Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Phase um 100 % HAE: hereditäres Angioödem; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich:
 Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Donidalorsen bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b					
Donidalorsen vs. Placebo					
OASIS-HAE	45	0 (0)	22	0 (0)	–
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	0 (0)	39	0 (0)	–
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					nicht vorgelegt
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Donidalorsen vs. Placebo					
OASIS-HAE	45	33 (73,3)	22	18 (81,8)	–
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	34 (85,0)	39	30 (76,9)	–
APeX-J	7	7 (100)	6	6 (100)	–
SUEs					
Donidalorsen vs. Placebo					
OASIS-HAE	45	0 (0,0)	22	1 (4,5)	0,17 [0,01; 3,93]; 0,267
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	0 (0)	39	3 (7,7)	0,14 [0,01; 2,61]; 0,188
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{c, d}:					
Donidalorsen vs. Berotralstat					1,20 [0,02; 91,20]; 0,935
schwere UEs		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^e			
Abbruch wegen UEs					
Donidalorsen vs. Placebo					
OASIS-HAE	45	0 (0,0)	22	0 (0,0)	–
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	1 (2,5)	39	1 (2,6)	0,98 [0,06; 15,05]; 0,986
APeX-J	7	0 (0)	6	1 (16,7)	0,29 [0,01; 6,07]; 0,426
Gesamt ^f					0,57 [0,07; 4,34]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Donidalorsen vs. Berotralstat					n. b.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich:
 Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Donidalorsen bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Berechnung über Vierfeldertafel; im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. indirekter Vergleich nach Bucher [3] d. Für den indirekten Vergleich werden nur die Daten der Studie APeX-2 für die Vergleichsseite herangezogen. e. zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung f. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode) k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Donidalorsen bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppen- unterschied MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	
Morbidität							
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI ^c)							
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	44	k. A. ^d	-2,2 (0,4)	22	k. A. ^d	-1,4 (0,5)	-0,83 [-2,09; 0,43]; 0,192
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	3,6 (2,8)	-1,6 (0,4)	36 ^e	4,1 (2,8)	-1,2 (0,4)	-0,5 [-1,7; 0,7]; 0,406
APeX-J	7	3,3 (2,8)	1,0 (1,0)	6	1,3 (3,3)	-1,0 (1,1)	2,1 [-1,2; 5,4]; 0,200
Gesamt ^f							-0,20 [-1,32; 0,93]; 0,733
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Donidalorsen vs. Berotralstat							
							-0,63 [-2,32; 1,06]; 0,463
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^h)							
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	44	82,8 (15,0)	-0,9 (2,0)	22	86,8 (10,1)	-2,5 (3,0)	1,53 [-5,53; 8,59]; 0,668
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	82,9 (12,6)	2,7 (1,8)	36 ^e	85,2 (10,8)	3,3 (1,8)	-0,6 [-5,8; 4,5]; 0,807
APeX-J	7	75,7 (30,6)	8,4 (4,7)	6	80,5 (26,3)	-3,6 (5,1)	12,0 [-3,7; 27,8]; 0,120
Gesamt ^f							0,62 [-4,28; 5,51]; 0,805

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Donidalorsen bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppen- unterschied MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Donidalorsen vs. Berotralstat							0,91 [-7,68; 9,50]; 0,836 ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
AE-QoL ^j							
Gesamtscore							
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	45	45,6 (16,8)	-24,8 (2,6)	22	45,4 (17,0)	-6,2 (3,8)	-18,56 [-27,67; -9,45]; < 0,001
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	43,0 (16,9)	-15,8 (2,7)	36 ^e	45,9 (20,1)	-11,0 (2,7)	-4,83 [-12,39; 2,74]; 0,207
APeX-J	7	39,5 (24,8)	-17,1 (6,5)	6	40,4 (16,0)	0,1 (7,0)	-17,26 [-38,68; 4,15]; 0,103
Gesamt ^f							-6,21 [-13,34; 0,92]; 0,088
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Donidalorsen vs. Berotralstat							-12,35 [-23,92; -0,79]; 0,036
SMD [95 %-KI]:							-0,45 [-0,87; -0,02]
Funktion							
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	45	45,2 (22,2)	-36,7 (3,4)	22	46,6 (19,6)	-12,2 (5,0)	-24,46 [-36,42; -12,51]
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	47,1 (21,0)	-22,0 (3,4)	36 ^e	45,3 (24,1)	-13,0 (3,5)	-8,97 [-18,72; 0,78]
APeX-J	7	42,0 (28,3)	-14,8 (7,0)	6	32,3 (18,3)	-1,5 (7,5)	-13,26 [-35,97; 9,45]

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Donidalorsen bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppen- unterschied MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	
Fatigue / Stimmung							
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	45	41,9 (20,2)	-11,6 (3,0)	22	34,1 (20,2)	-3,5 (4,6)	-8,07 [-19,04; 2,89]
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	38,5 (19,3)	-12,7 (3,3)	36 ^e	44,5 (23,2)	-10,5 (3,3)	-2,13 [-11,41; 7,15]
APeX-J	7	21,4 (15,5)	-3,2 (7,2)	6	32,5 (18,1)	2,9 (7,8)	-6,12 [-30,56; 18,31]
Angst / Scham							
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	45	53,3 (21,0)	-29,8 (3,3)	22	57,0 (25,8)	-5,9 (5,0)	-23,91 [-35,80; -12,03]
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	47,9 (22,9)	-16,2 (3,5)	36 ^e	51,5 (26,1)	-11,2 (3,5)	-5,09 [-15,03; 4,85]
APeX-J	7	57,1 (33,1)	-32,6 (7,6)	6	61,8 (25,1)	-4,4 (8,2)	-28,21 [-53,57; -2,86]
Ernährung							
Donidalorsen vs. Placebo							
OASIS-HAE	45	32,7 (20,7)	-21,4 (2,6)	22	36,4 (23,4)	-5,8 (3,9)	-15,65 [-24,90; -6,39]
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	31,6 (24,0)	-10,0 (3,2)	36 ^e	34,0 (25,0)	-7,4 (3,3)	-2,57 [-11,68; 6,54]
APeX-J	7	26,8 (29,3)	-4,3 (8,6)	6	12,5 (15,8)	2,9 (9,3)	-7,24 [-36,49; 22,01]

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Donidalorsen bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende MW (SE) ^b	
Vergleich Studie							MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Studie OASIS-HAE: MW (SE) und MWD [95 %-KI]: Basierend auf einem MMRM-Modell mit der Behandlungsgruppe, der Visite und einer Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 25 dar. Studien APeX-2 und APeX-J: MW (SE) und MWD [95 %-KI]: Basierend auf einem MMRM-Modell mit der Baseline, der Behandlungsgruppe, der Visite und einer Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. Der Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 dar.</p> <p>c. Für die Studie OASIS-HAE wird die Frage 10 des WPAl+CIQ:SHP herangezogen, für die Studien APeX-2 und APeX-J die Frage 6 des WPAl, die der Frage 10 des WPAl+CIQ:SHP entspricht. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 10 Punkte).</p> <p>d. Gemäß Studienprotokoll der Studie OASIS-HAE sollten bei der Auswertung des WPAl+CIQ:SHP die wöchentlichen Scores jeweils von 4 Wochen zusammengefasst ausgewertet werden. Für das Dossier und den indirekten Vergleich wurden, wie bei der Studie APeX-2 und APeX-J, die letzten 7 Tage für die Auswertung berücksichtigt. Zu diesen gibt der pU in Modul 4 A keine Baselinewerte an.</p> <p>e. Anzahl Patientinnen und Patienten mit Werten zu Behandlungsende; unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Modell berücksichtigt wurden</p> <p>f. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode)</p> <p>g. indirekter Vergleich nach Bucher [3]</p> <p>h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte).</p> <p>i. eigene Berechnung; die Berechnung des pU in Modul 4 A berücksichtigt nur die Studien OASIS-HAE und APeX-J und nicht das Ergebnis der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J</p> <p>j. Niedrigere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte).</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; WPAl+CIQ:SHP: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: specific health problem</p>							

Auf der Seite der Intervention Donidalorsen des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt 1 RCT vor (Studie OASIS-HAE). Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität für die Seite der Intervention Donidalorsen. Auf der Seite des Komparators Berotralstat des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegen 2 RCTs vor (Studien APeX-2 und APeX-J). Durch die Überprüfung der Homogenität der paarweisen Metaanalyse der Studien

APeX-2 und APeX-J zeigt sich für die patientenrelevanten Endpunkte in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierungen mit Ausnahme des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) ein Heterogenitätsmaß I^2 von 0 %. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bzw. die Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) beträgt das Heterogenitätsmaß I^2 55 % bzw. 53 %. In beiden Fällen liegt jedoch der p-Wert des Heterogenitätstests über 0,05 (EQ-5D VAS: $p = 0,14$; WPAI Frage 6: $p = 0,15$), was gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [26] als nicht bedeutsame Heterogenität eingestuft wird. Insgesamt liegt somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Effektschätzungen der Studien APeX-2 und APeX-J vor. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Donidalorsen mit Berotralstat vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In den Studien OASIS-HAE sowie APeX-2 und APeX-J traten jeweils keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

HAE-Attacken

Monatliche Rate

Für die monatliche Rate der HAE-Attacken zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat.

Attackenfreiheit

Für die Attackenfreiheit zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 10 bzw. 6)

Für die mittels WPAI+CIQ:SHP Frage 10 (Studie OASIS-HAE) bzw. WPAI Frage 6 (Studie APeX-2 und APeX-J) erhobene Aktivitätsbeeinträchtigung zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

AE-QoL

Für die mittels AE-QoL erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den AE-QoL Gesamtscore im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegen keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat vor (zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

In der Studie OASIS-HAE traten keine Abbrüche wegen UEs auf. In der Studie APeX-2 trat im Berotralstat-Arm 1 Abbruch wegen UEs auf und in der Studie APeX-J trat im Berotralstat-Arm

kein Abbruch wegen UEs auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In den Studien APeX-2 (bzw. für gepoolte Analysen der Studien APeX-2 und APeX-J) waren für Subgruppenanalysen die Alterskategorien < 18 Jahre (bzw. 12 bis 17 Jahre), 18 bis 65 Jahre (bzw. 18 bis 64 Jahre) und > 65 Jahre (bzw. ≥ 65 Jahre) prädefiniert. In der Studie OASIS-HAE waren die Alterskategorien 12 bis 17 Jahre, 18 bis 39 Jahre, 40 bis 64 Jahre und ≥ 65 Jahre prädefiniert. Der pU gibt an, dass, bei der Anwendung der Alterskategorien aus den Studien APeX-2 und APeX-J auf die Studie OASIS-HAE, teilweise weniger als 10 Patientinnen und Patienten pro Alterskategorie vorliegen. Daher wurde für den indirekten Vergleich auf Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter verzichtet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Für das Subgruppenmerkmal monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn legt der pU keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat vor. Der pU begründet dies damit, dass es für HAE-Attacken kein Maß zur Erfassung der Krankheitsschwere gäbe. In den Studien APeX-2 und APeX-J waren die Kategorien für das Subgruppenmerkmal der monatlichen HAE-Attackenrate zu Studienbeginn entsprechend des Stratifizierungsfaktors präspezifiziert als ≥ 2 Attacken/Monat vs. < 2 Attacken/Monat. Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Im Rahmen des vom pU im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs hätten für die Studie OASIS-HAE post hoc Subgruppen zur monatlichen HAE-Attackenrate zu Studienbeginn entsprechend den Kategorien in den Studien APeX-2 und APeX-J ausgewertet werden können.

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat vor. Hierbei ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen für das Merkmal Geschlecht. Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen wurden vom pU für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

HAE-Attacken

Für den Endpunkt HAE-Attacken operationalisiert als monatliche Rate liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt HAE-Attacken operationalisiert als monatliche Rate wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Donidalorsen (Studie OASIS-HAE) vs. Berotralstat (Studie APeX-2 bzw. APeX-J) mittlere monatliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % bzw. 0 % RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
HAE-Attacken monatliche Rate	0,44 vs. 1,33 bzw. 1,08 Ratenverhältnis: 0,36 [0,19; 0,69]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Attackenfreiheit	31,1 % vs. 5,0 % bzw. 0 % Ratenverhältnis: 4,39 [0,27; 72,53]; p = 0,302	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI ^d)	–2,2 vs. –1,6 bzw. 1,0 MWD: –0,63 [–2,32; 1,06]; p = 0,463	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	–0,9 vs. 2,7 bzw. 8,4 MWD: 0,91 [–7,68; 9,50] ^e ; p = 0,836	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
AE-QoL Gesamtscore	–24,8 vs. –15,8 bzw. –17,1 MWD: –12,35 [–23,92; –0,79]; p = 0,036 SMD [95 %-KI]: –0,45 [–0,87; –0,02] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	0 % vs. 0 % bzw. 0 % RR: 1,20 [0,02; 91,20]; p = 0,935	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 2,5 % vs. 0 % RR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Donidalorsen (Studie OASIS-HAE) vs. Berotralstat (Studie APeX-2 bzw. APeX-J) mittlere monatliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und dem Skalenniveau der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Es wurde kein indirekter Vergleich vom pU vorgelegt.</p> <p>d. Für die Studie OASIS-HAE wird die Frage 10 des WPAl+CIQ:SHP herangezogen, für die Studien APeX-2 und APeX-J die Frage 6 des WPAl, die der Frage 10 des WPAl+CIQ:SHP entspricht.</p> <p>e. eigene Berechnung; die Berechnung des pU in Modul 4 A berücksichtigt nur die Studien OASIS-HAE und APeX-J und nicht das Ergebnis der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J</p> <p>f. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>g. zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAl+CIQ:SHP: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: specific health problem;</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ HAE-Attacken (monatliche Rate): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
HAE: hereditäres Angioödem	

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat. Für den Endpunkt HAE-Attacken, operationalisiert als Attackenfreiheit zeigt sich

kein statistisch signifikanter Effekt (siehe Tabelle 12), jedoch ergibt sich bei der ebenfalls für die Nutzenbewertung relevanten Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden HAE-Attacken einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Donidalorsen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Donidalorsen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Donidalorsen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotrastat	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Donidalorsen nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.</p> <p>c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Donidalorsen im Vergleich mit Berotrastat ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Garadacimab (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-41>.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
4. Ionis Pharmaceutical. Clinical Study Report - A Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ISIS 721744 in Patients with Hereditary Angioedema (HAE) [unveröffentlicht]. 2024.
5. Ionis Pharmaceuticals. A Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ISIS 721744 in Patients with Hereditary Angioedema (HAE) [online]. [Zugriff: 10.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002571-19.
6. Ionis Pharmaceuticals. OASIS-HAE; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Donidalorsen (ISIS 721744 or IONIS-PKK-LRx) in Participants With Hereditary Angioedema (HAE) [online]. 2025 [Zugriff: 10.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139810>.
7. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. New engl and journal of medicine 2024; 391(1): 21–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402478>.
8. BioCryst Pharmaceuticals. Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE (APeX-2) [online]. 2023 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485911>.
9. BioCryst Pharmaceuticals. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema [online]. [Zugriff: 13.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29.

10. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT 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): 164-172.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.015>.
11. European Medicines Agency. Orladeyo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orladeyo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. BioCryst Ireland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Berotralstat (ORLADEYO); Modul 4 A [online]. 2021 [Zugriff: 28.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021_06_03_Modul4A_Berotralstat.pdf.
13. BioCryst Pharmaceuticals. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan (APeX-J) [online]. 2024 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03873116>.
14. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 2021; 76(6): 1789-1799. <https://doi.org/10.1111/all.14670>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Berotralstat (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-80_berotralstat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Garadacimab (hereditäres Angioödem); Addendum zum Projekt A25-41 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 22.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-94>.
17. Otsuka Pharma. Dawnzera 80 mg Injektionslösung im Fertipen [online]. 01.2026 [Zugriff: 30.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. BioCryst. Orladeyo 150 mg Hartkapseln [online]. 09.2024 [Zugriff: 26.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. 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(7): 1961-1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
20. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. S1-Leitlinie Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel [online]. 2019 [Zugriff: 26.03.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-029>.
21. 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(8): 1203-1209. <https://doi.org/10.1111/all.12900>.

22. Vanya M, Watt M, Shahraz S et al. Content validation and psychometric evaluation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire for hereditary angioedema. *J Patient Rep Outcomes* 2023; 7(1): 33. <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00576-w>.
23. Weller K, Groffik A, Magerl M et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; 67(10): 1289-1298. <https://doi.org/10.1111/all.12007>.
24. BioCryst Pharmaceuticals. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema; Protocol No. BCX7353-301; Protocol Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 15.04.2026]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/16/NCT03873116/Prot_000.pdf.
25. BioCryst Pharmaceuticals. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema; Protocol No. BCX7353-302; Protocol Version 4.0 [online]. 2020 [Zugriff: 15.04.2026]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/11/NCT03485911/Prot_000.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Donidalorsen

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
donidalorsen OR ISIS-721744 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
donidalorsen* OR ISIS-721744 OR ISIS721744 OR (ISIS 721744)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
donidalorsen, ISIS-721744, ISIS721744 [Contains any of these terms]

Suche zu Berotralstat

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

berotralstat OR BCX-7353 [Other terms]
--

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

berotralstat* OR BCX7353 OR BCX-7353 OR (BCX 7353)
--

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

berotralstat, BCX-7353, BCX7353 [Contains any of these terms]

I Anhang B Angaben zu Lokalisationen von HAE-Attacken sowie Vor- und Begleitbehandlungen

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Lokalisation der HAE-Attacken vor Studienbeginn – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donidalorsen vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	OASIS-HAE		APeX-2		APeX-J	
	Donidalorsen	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 45	N = 22	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Arten von Attacken, n (%)						
peripher	43 (96)	20 (91)	–	–	–	–
abdominal	43 (96)	20 (91)	–	–	–	–
laryngeal	22 (49)	12 (55)	–	–	–	–
Lokalisation von Schwellungen bei einer HAE-Attacke im letzten Jahr, n (%)						
Magen / Abdomen	–	–	39 (98)	38 (95)	6 (86)	5 (83)
Hände und Arme	–	–	36 (90)	37 (93)	6 (86)	6 (100)
Füße und Beine	–	–	35 (88)	36 (90)	6 (86)	6 (100)
Gesäß / Genitalien	–	–	31 (78)	30 (75)	5 (71)	4 (67)
Gesicht / Kopf	–	–	20 (50)	24 (60)	1 (14)	3 (50)
Gelenke	–	–	19 (48)	17 (43)	4 (57)	4 (67)
Hals / Larynx	–	–	14 (35)	21 (53)	1 (14)	3 (50)
Brust / Rücken	–	–	14 (35)	18 (45)	1 (14)	4 (67)
Zunge / Mund	–	–	13 (33)	14 (35)	2 (29)	0 (0)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben						
HAE: hereditäres Angioödem; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vor- und Begleitbehandlung – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donidalorsen vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	OASIS-HAE		APeX-2		APeX-J	
	Donidalorsen	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 45	N = 22	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Verwendung vorheriger prophylaktischer Therapien (inklusive Lanadelumab, Berotralstat, C1-INH) ^b	6 (13,3)	5 (21,7)				
Medikamente zur Behandlung des HAE ^c , n (%)						
Komplement-C1-INH	31 (69)	20 (91)	–	–	–	–
Icatibant Acetat	17 (38)	11 (50)	–	–	–	–
Icatibant	16 (36)	11 (50)	–	–	–	–
Conestat Alfa	10 (22)	6 (27)	–	–	–	–
aus Plasma gewonnener C1-Inhibitor	2 (4)	1 (5)	–	–	–	–
Lanadelumab	1 (2)	1 (5)	–	–	–	–
Lanadelumab	1 (2)	0 (0)	–	–	–	–
andere Begleitbehandlungen						
Danazol	2 (4)	1 (5)	–	–	–	–
Tranexamsäure	1 (2)	0 (0)	–	–	–	–

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vor- und Begleitbehandlung – RCT, indirekter Vergleich: Donidalorsen vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donidalorsen vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	OASIS-HAE		APeX-2		APeX-J	
	Donidalorsen	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 45	N = 22	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
jegliche vorherige prophylaktische Behandlung des HAE, n (%)	–	–	30 (75)	29 (73)	6 (86)	4 (67)
Androgene	–	–	21 (53)	25 (63)	2 (29)	1 (17)
aus Plasma gewonnener C1-INH (Berinert)	–	–	6 (15)	5 (13)	0 (0)	1 (17)
aus Plasma gewonnener C1-INH (Cinryze)	–	–	17 (43)	10 (25)	1 (14)	0 (0)
aus Plasma gewonnener C1-INH (Haegarda)	–	–	6 (15)	5 (13)	0 (0)	0 (0)
Tranexamsäure	–	–	5 (13)	3 (8)	3 (43)	3 (50)
Desogestrel	–	–	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Goreisan	–	–	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)
jegliche vorherige Anwendung von C1-INH ^d , n (%)	–	–	21 (53)	16 (40)	1 (14)	1 (17)
jegliche vorherige Anwendung von Androgenen ^e , n (%)	–	–	21 (53)	25 (63)	2 (29)	1 (17)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben
b. prophylaktische Mittel der ersten Wahl, ausgenommen Androgene und Tranexamsäure
c. Studie APeX-2: Zur Behandlung von HAE-Attacken während der Studie wurden laut EPAR [11] am häufigsten eingesetzt: aus Plasma gewonnener C1-INH (Handelsnamen: Cinryze, Berinert), rekombinanter C1-INH (Handelsname: Ruconest [Conestat alfa]), Icatibant (Handelsname: Firazyr).
d. Die Angabe umfasst: aus Plasma gewonnener C1-INH (Handelsnamen: Cinryze, Berinert, Haegarda), rekombinanter C1-INH (Handelsname: Ruconest [Conestat alfa]) und gefrorenes Frischplasma
e. Die Angabe umfasst: Oxandrolon, Methyl-Testosteron, Danazol (Handelsname: Danokrin) und Stanozolol
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs die Ereignisanteile der Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für die Studie OASIS-HAE wird keine Tabelle zu schweren UEs dargestellt, da keine adäquate Operationalisierung schwerer UEs in Abgrenzung von nicht schweren UEs verwendet wurde. Es wird zudem keine Tabelle zu Abbrüchen wegen UEs dargestellt, da keine Abbrüche wegen UEs in der Studie OASIS-HAE aufgetreten sind. Für die Studie APeX-J wird keine Tabelle zu SUEs dargestellt, da keine SUEs in der Studie aufgetreten sind.

Studie OASIS-HAE

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Donidalorsen vs. Placebo (Studie OASIS-HAE)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donidalorsen N = 45	Placebo N = 22
Gesamtrate UEs	33 (73,3)	18 (81,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (31,1)	3 (13,6)
Erythem an der Injektionsstelle	6 (13,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	6 (13,3)	4 (18,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (17,8)	5 (22,7)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (17,8)	7 (31,8)
Kopfschmerzen	6 (13,3)	4 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (33,3)	11 (50,0)
Nasopharyngitis	5 (11,1)	4 (18,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (13,3)	4 (18,2)
Untersuchungen	5 (11,1)	1 (4,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (4,4)	4 (18,2)
Verletzung der Gliedmaßen	0 (0)	4 (18,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Donidalorsen vs. Placebo (Studie OASIS-HAE)

SOC PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donidalorsen N = 45	Placebo N = 22
Gesamtrate SUEs^b	0 (0,0)	1 (4,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwer- wiegendes unerwünschtes Ereignis		

Studie APeX-2

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate UEs	34 (85,0)	30 (76,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (45,0)	20 (51,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (50,0)	16 (41)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (15,0)	7 (17,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (5,0)	5 (12,8)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (15,0)	4 (10,3)
Kopfschmerzen	4 (10,0)	2 (5,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (10,0)	10 (25,6)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (5,0)	5 (12,8)
Nasopharyngitis	9 (22,5)	9 (23,1)
Übelkeit	6 (15,0)	7 (17,9)
Erbrechen	6 (15,0)	1 (2,6)
Abdominalschmerz	4 (10,0)	2 (5,1)
Rückenschmerzen	4 (10,0)	1 (2,6)
Diarrhoe	5 (12,5)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A zu Berotralstat übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate SUEs ^b	0 (0)	3 (7,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate schwere UEs^{b, c}	1 (2,5)	4 (10,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich). c. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (2,5)	1 (2,6)
Untersuchungen	1 (2,5)	0 (0)
Leberfunktionstest anomal	1 (2,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (2,6)
Depression	0 (0)	1 (2,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A zu Berotralstat übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studie APeX-J

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)
 (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
Gesamtrate UEs	7 (100)	6 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (42,9)	4 (66,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (57,1)	2 (33,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (14,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (14,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (14,3)	1 (16,7)
Kopfschmerzen	0 (0)	1 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (14,3)	2 (33,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (28,6)	1 (16,7)
Untersuchungen	0 (0)	1 (16,7)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (16,7)
Nasopharyngitis	2 (28,6)	4 (66,7)
Urtikaria	1 (14,3)	1 (16,7)
Abdominelle Beschwerden	0 (0)	1 (16,7)
Abdominalschmerz	1 (14,3)	0 (0)
Schmerzen im Oberbauch	1 (14,3)	0 (0)
Knöchelfraktur	1 (14,3)	0 (0)
Arthropodenbiss	0 (0)	1 (16,7)
Rückenschmerzen	1 (14,3)	0 (0)
Kontusion	0 (0)	1 (16,7)
Kontaktdermatitis	1 (14,3)	0 (0)
Diarrhoe	1 (14,3)	0 (0)
Gastritis	1 (14,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	0 (0)	1 (16,7)
Speiseröhrenbeschwerden	1 (14,3)	0 (0)
Otitis media	1 (14,3)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (16,7)
Pruritus	1 (14,3)	0 (0)
Fieber	1 (14,3)	0 (0)
Hautausschlag	1 (14,3)	0 (0)
Somnolenz	1 (14,3)	0 (0)
Zahnschmerzen	0 (0)	1 (16,7)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A zu Berotralstat übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
Gesamtrate schwere UEs ^b	0 (0)	1 (16,7)
Untersuchungen	0 (0)	1 (16,7)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (16,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich). c. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A zu Berotralstat übernommen DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0,0)	1 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (16,7)
Urtikaria	0 (0,0)	1 (16,7)
a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A zu Berotralstat übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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, 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 Fertigen 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 abubrechen, 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).

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 Fertigpen 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).

- 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.14
II 4 Literatur	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAE	hereditäres Angioödem
LTP	Langzeitprophylaxe
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des hereditären Angioödems (HAE) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Donidalorsen [1]. Demnach wird Donidalorsen angewendet zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Donidalorsen nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen, mit denen mehr Patientinnen und Patienten das angestrebte Therapieziel der Vermeidung jeglicher HAE-Attacken erreichen können und die zusätzlich die Behandlungslast und die Nebenwirkungen der Therapie minimieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU übernimmt für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) weitestgehend das Vorgehen aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Garadacimab aus dem Jahr 2025 [2], dem letzten Verfahren im identischen Anwendungsgebiet. Abweichend dazu verwendet er aktuellere Angaben zu Bevölkerungszahlen und zur Anzahl der GKV-Versicherten. Die Schritte zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt und werden anschließend beschrieben. Eine detailliertere Beschreibung des Vorgehens kann der zugehörigen Dossierbewertung entnommen werden [3].

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl) ^{a, b}
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024	–	83 577 140
2	Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland	1,07–1,92 pro 100 000	894–1605
3	Patientinnen und Patienten, für die eine routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	20 %–35 %	179–562
4	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren	88,86 %	159–500
5	Patientinnen und Patienten in der GKV	89,13 %	142–446

a. Angaben des pU
 b. Die Angaben sind gerundet.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024

Der pU weist für die Ausgangsbasis eine Anzahl von 83 577 140 Personen in Deutschland für das Jahr 2024 aus. Diese Angabe lässt sich der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2022 für den Stichtag 31.12.2024 durch das Statistische Bundesamt [4] entnehmen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland

Der pU übernimmt die Prävalenzspanne der HAE von 1,07 bis 1,92 pro 100 000 Personen aus dem Dossier zu Garadacimab [2]. Die Untergrenze entnimmt er einem Review von Aygören-Pürsün et al. (2018) [5], in welchem Prävalenzraten zum HAE zu populationsbasierten Studien aus Dänemark, Griechenland, Italien, Norwegen, Schweden und Spanien dargestellt werden. Hieraus legt er die im Rahmen des Reviews niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100 000 Personen ausgewiesen für Griechenland für das Jahr 2012 [6]) zugrunde. Die Obergrenze ist auf das Dossier zu Lanadelumab [7] in dem identischen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 zurückzuführen. Die Angabe stammt aus einer Expertenbefragung, die im Rahmen der Zulassung von Lanadelumab für den Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-Prozess im Jahr 2018 durchgeführt wurde [8].

Der pU überträgt die Prävalenzspanne (1,07 bis 1,92 pro 100 000 Personen) auf die Population in Schritt 1 und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 894 bis 1605 Patientinnen und Patienten mit HAE.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in Deutschland, für die eine routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Der pU operationalisiert die Zielpopulation – für die eine routinemäßige Vorbeugung infrage kommt – als solche Patientinnen und Patienten, die bereits eine Langzeitprophylaxe (LTP) erhalten und weist hierfür eine Anteilsspanne von 20 % bis 35 % aus. Diese Anteilsspanne beruht auf einer Expertenbefragung aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab aus dem Jahr 2019 [9] auf der auch die Obergrenze des vorherigen Schrittes beruht. Anschließend multipliziert der pU die Unter- bzw. Obergrenze aus Schritt 2 mit der Anteilsspanne und bestimmt eine Anzahl von 179 bis 562 Patientinnen und Patienten, für die laut pU eine routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren

In einem nächsten Schritt berechnet der pU den Anteil an Personen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung (88,86 %) [4] und überträgt diesen auf die Anzahlen aus Schritt 3. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 159 bis 500 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die laut pU eine routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,13 % [4,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 142 bis 446 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entspricht – abgesehen von der Verwendung aktualisierter Bevölkerungs- und GKV-Versichertenzahlen – dem Vorgehen aus dem Dossier zu Garadacimab [2]. Im Abgleich mit den Beschlusszahlen zu Garadacimab (circa 140 bis 440 Patientinnen und Patienten) [11] liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Dossier (142 bis 446 Patientinnen und Patienten) in einer vergleichbaren Größenordnung, welche letztlich in der zugehörigen Dossierbewertung von Garadacimab als unterschätzt bewertet wurde [3]. Die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation, die bereits in der vorherigen Dossierbewertung [3] näher erläutert wurden, bestehen fort. Diese werden im Folgenden kurz dargestellt:

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland

Die Prävalenzrate für die Untergrenze (1,07 pro 100 000 Personen) ist – wie auch vom pU thematisiert – mit Unsicherheit behaftet. Diese wurde für das Jahr 2012 für Griechenland ausgewiesen [5,6] und es ist unklar, ob die HAE-Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Mit Bezug auf das Review von Aygören-Pürsün et al.

(2018) [5] – dem der pU die Prävalenzrate aus Griechenland entnimmt – ist auf eine übergeordnete Prävalenzrate von 1,5 pro 100 000 Personen hinzuweisen, die auf der Gesamtheit der einzelnen eingeschlossenen populationsbasierten epidemiologischen Untersuchungen basiert. Diese scheint unter Berücksichtigung weiterer europäischer Literaturangaben aus Schweden (1,54 pro 100 000) [12] und Österreich (1,55 pro 100 000) [13] eine plausiblere Annäherung an die Prävalenz zu sein.

Die Prävalenzrate für die Obergrenze, die auf Grundlage einer Expertenbefragung bestimmt wurde, ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet, da die Anzahl von 1600 Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland geschätzt wurde und keine Datenbasis für die Schätzung vorliegt [3,14].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten in Deutschland, für die eine routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Im Rahmen der Expertenbefragung wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die aktuell mit einer LTP behandelt werden [9], sodass jene im Rahmen der Befragung unberücksichtigt bleiben, die zwar keine LTP erhielten, für die jedoch eine routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt. Zudem hat sich seit der Expertenbefragung die medikamentöse Therapielandschaft der LTP erweitert, sodass sich die Anteilswerte aus der Expertenbefragung, die 2018 veröffentlicht wurde, nicht uneingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen lassen [15]. Insgesamt ist von einer höheren Anzahl der Patientinnen und Patienten auszugehen, für die im aktuellen Jahr eine solche Vorbeugung infrage kommt.

Grundsätzlich erfolgt laut internationaler Leitlinie der World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2021) [16] eine LTP bei Patientinnen und Patienten mit HAE auf individueller Ebene. In diesem Zuge empfiehlt die Leitlinie, dass alle Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal pro Jahr für eine LTP bewertet werden, wobei die Krankheitsaktivität, die Belastung, die Krankheitskontrolle sowie die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden sollten.

Gesamtfazit

Insgesamt stellen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung dar. Es ist lediglich darauf hinzuweisen, dass die vorliegende Herleitung der Patientenzahlen auf aktuelleren Angaben zu Bevölkerungszahlen und zur Anzahl der GKV-Versicherten basiert. In der Gesamtspanne wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Expertenbefragung eine LTP erhalten haben. Folglich bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine LTP infrage kommt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der HAE in der GKV-Zielpopulation konstant bleibt und rechnet darauf basierend mit keiner wesentlichen Änderung innerhalb der nächsten 5 Jahre. Auf Basis der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2026 bis 2031, ausgehend von Variante 2 (G2-L2-W2) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [4] und unter Zugrundelegung der Anteilswerte seiner Schätzung der GKV-Zielpopulation (siehe die Schritte 2 bis 5 in Abschnitt II 1.3.1), ermittelt der pU eine marginale Zunahme der Patientenzahlen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Donidalorsen	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE ^b	142–446	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass der pU im Rahmen seiner Herleitung eine frühere Expertenbefragung zugrunde legt, die Patientinnen und Patienten erfasst, welche zum Zeitpunkt der Befragung mit einer routinemäßigen Langzeitprophylaxe behandelt wurden. Insgesamt ist von einer höheren Anzahl der Patientinnen und Patienten auszugehen, für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine routinemäßige Vorbeugung infrage kommt.

a. Angaben des pU

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Donidalorsen nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat

Der pU legt in Modul 3 A Angaben zu 2 C1-Esterase-Inhibitoren in Form einer subkutanen [17] und intravenösen Verabreichung [18] vor, die im Folgenden beide bewertet werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Garadacimab, da Garadacimab nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie. Da die Behandlung des HAE in Form einer routinemäßigen Vorbeugung erfolgt und somit eine kontinuierliche Therapie darstellt, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Donidalorsen, den beiden C1-Esterase-Inhibitoren, Lanadelumab und Berotralstat entsprechen den Fachinformationen [1,17-20].

Für Donidalorsen kann laut Fachinformation bei Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mindestens 3 Monate lang gut kontrolliert (z. B. ohne Attacken) sind, eine Verringerung der Dosisfrequenz von einer monatlichen Gabe auf eine Gabe alle 2 Monate in Betracht gezogen werden [1]. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Untergrenze zur Behandlungsdauer.

Für Lanadelumab kann laut Fachinformation bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, eine Verringerung der Dosisfrequenz von einer 2-wöchigen Gabe auf eine 4-wöchige Gabe in Erwägung gezogen werden (insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit geringem Körpergewicht) [19]. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Untergrenze zur Behandlungsdauer.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,17-20].

Der Verbrauch des subkutanen C1-Esterase-Inhibitor [17] richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU als Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht von 47,1 kg für 12-Jährige gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem

Jahr 2017 [21] und als Obergrenze das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 [22] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Donidalorsen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2026, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2026 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,17-20] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Donidalorsen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 143 407,02 € bis 286 814,04 €. Diese enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel. Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Donidalorsen	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE ^b	143 407,02– 286 814,04	0	0	143 407,02– 286 814,04	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
C1-Esterase-Inhibitor (s. c.)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE ^b	487 993,89– 813 420,37	0	0	487 993,89– 813 420,37	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
C1-Esterase-Inhibitor (i. v.)		190 355,94– 253 738,42	0	0	190 355,94– 253 738,42	
Berotalstat		181 327,98	0	0	181 327,98	
Lanadelumab		130 499,74– 262 003,33	0	0	130 499,74– 262 003,33	
<p>a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Donidalorsen nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass im Anwendungsgebiet von Donidalorsen alternative Optionen für eine LTP bestehen und daher unklar ist, wie hoch der Versorgungsanteil von Donidalorsen sein wird. Der pU macht daher keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Donidalorsen. Zudem geht er davon aus, dass die Therapie fast ausschließlich ambulant erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu 5 Studien (ISIS 721744-CS1, ISIS 721744-CS2, ISIS 721744-CS3, ISIS 721744-CS5 und ISIS 721744-CS7) und gibt über diese Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 1,58 % an. Neben den relevanten Studien schließt der pU auch mindestens teilweise nicht relevante Studien in seine Berechnung zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V ein. Zum einen ist die Studie ISIS 721744-CS3 nicht zu berücksichtigen, da in dieser Open-Label-Extensions-Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten eingehen, die an der bereits herangezogenen klinischen Studie ISIS 721744-CS2 teilgenommen haben und somit bereits in der Berechnung berücksichtigt wurden. Zum anderen ist die Studie ISIS 721744-CS7 nicht in vollem Umfang zu berücksichtigen, da laut Common Technical Document 83 Patientinnen und Patienten bereits an der herangezogenen Studie ISIS 721744-CS5 teilgenommen haben und aus der Berechnung auszuschließen wären.

Wird im Rahmen der Berechnung die Studie ISIS 721744-CS3 ausgeschlossen und die nur teilweise relevante Studie ISIS 721744-CS7 nicht in vollem Umfang berücksichtigt, so liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Otsuka Pharma. Dawnzera 80 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 01.2026 [Zugriff: 30.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. CSL Behring. Garadacimab (Andembry); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 10.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1190/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Garadacimab (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-41>.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland nach Altersjahren [online]. 2025 [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/table-toolbar>.
5. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A et al. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. Orphanet J Rare Dis 2018; 13(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>.
6. Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E et al. Hereditary Angioedema in Greece: The First Results of the Greek Hereditary Angioedema Registry. Int Arch Allergy Immunol 2014; 164(4): 326-332. <https://doi.org/10.1159/000366276>.
7. Takeda. Lanadelumab (Takhzyro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/688/#dossier>.
8. Shire Deutschland. Lanadelumab (Takhzyro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/436/#dossier>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lanadelumab (hereditäres Angioödem); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g19-04_lanadelumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024 [online]. 2024 [Zugriff: August 2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über Garadacimab D-1169 [online]. 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7399/2025-08-21_AM-RL-XII_Garadacimab_D-1169.pdf.
12. Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J et al. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. Acta Derm Venereol 2016; 96(4): 540-545. <https://doi.org/10.2340/00015555-2274>.
13. Schöffl C, Wiednig M, Koch L et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. J Dtsch Dermatol Ges 2019; 17(4): 416-423. <https://doi.org/10.1111/ddg.13815>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-63_lanadelumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Greve J, Lochbaum R, Trainotti S et al. The international HAE guideline under real-life conditions: From possibilities to limits in daily life - current real-world data of 8 German angioedema centers. Allergol Select 2024; 8: 346-357. <https://doi.org/10.5414/ALX02530E>.
16. 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(7): 1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
17. C. S. L. Behring. Berinert 2000/3000. 2018.
18. Takeda. Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2011.
19. Takeda. TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2018.
20. BioCryst Ireland. Orladeyo 150 mg Hartkapseln. 2021.
21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2017 [Zugriff: September 2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=55214825&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.
22. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: September 2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#>.