

## 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 <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems <sup>b, c</sup>	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder <b>Berotrastat</b>
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 <b>fett</b> 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  $\geq 2$  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  $\geq 40$  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  $\geq 2$  HAE-Attacken während der  $\geq 14$  bis  $\leq 56$  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;  $\geq 2$  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 Prüferärztin bzw. den Prüferarzt (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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE <sup>b, c</sup>	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder <b>Berotralstat</b>	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 <b>fett</b> 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.