

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Donidalorsen (Hereditäres Angioödem, Prophylaxe,
≥ 12 Jahre)

Vom 20. August 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Donidalorsen (Dawnzera) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Donidalorsen am 1. März 2026 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. Februar 2026 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Donidalorsen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Donidalorsen nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Donidalorsen (Dawnzera) gemäß Fachinformation

Dawnzera wird angewendet zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.08.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems mit Indikation der routinemäßigen Vorbeugung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Donidalorsen:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind – neben dem Wirkstoff Donidalorsen – Berotralstat, C1-Esterase-Inhibitoren, Garadacimab, Lanadelumab sowie Tranexamsäure zugelassen.
- zu 2. Für die routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vor (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
 - Lanadelumab vom 4. November 2021
 - Berotralstat vom 2. Dezember 2021
 - Garadacimab vom 21. August 2025

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Das hereditäre Angioödem (HAE) wird in unterschiedliche Subtypen unterteilt, je nachdem welche genetische Variante zugrunde liegt. Die häufigsten Subtypen stellen der HAE Typ I und Typ II dar, die durch einen Mangel an C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) bzw. durch eine funktionelle Insuffizienz desselben aufgrund eines C1-INH-Gendefekts charakterisiert sind. Im Gegensatz dazu tritt der HAE Typ III nur sehr selten auf. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit normalem C1-INH, bei denen das HAE mit einer Reihe von Mutationen in anderen Genen assoziiert wird. Zudem kann in vielen Fällen die ursächliche Genmutation nicht identifiziert werden, so dass die Pathogenese vom HAE Typ III derzeit noch nicht im Detail geklärt ist.

Insgesamt wird festgestellt, dass die meisten Patientinnen und Patienten den HAE Typ I oder II aufweisen. Zudem adressieren die Leitlinienempfehlungen und die derzeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen hauptsächlich diese beiden Subtypen. Dementsprechend liegt der Fokus bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I und II.

Das Ziel der Behandlung von betroffenen Patientinnen und Patienten ist die Reduktion der auftretenden Angioödeme bzw. HAE-Attacken. Sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist, wird in der eingeschlossenen internationalen Leitlinie sowie von den beteiligten Fachgesellschaften eine Langzeitprophylaxe entweder mit einem C1-Esterase-Inhibitor oder mit einem Plasmakallikrein-Inhibitor wie Lanadelumab oder Berotralstat als Erstlinientherapie empfohlen. Diese Therapien können die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren. Der Einsatz von Tranexamsäure als Langzeitprophylaxe wird hingegen nicht empfohlen. Für die Wirkstoffe Lanadelumab und Berotralstat wurde jeweils eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt. Für beide Wirkstoffe ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellen somit sowohl C1-Esterase-Inhibitoren als auch die Wirkstoffe Lanadelumab und Berotralstat gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Für den im Februar 2025 zugelassenen Wirkstoff Garadacimab liegen noch keine leitlinienbasierten Empfehlungen vor. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Berotralstat) festgestellt. Der Stellenwert von Garadacimab in der Versorgung kann jedoch nicht abschließend bewertet werden. Der Wirkstoff wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau wird für Jugendliche ab 12 Jahren und für Erwachsene mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems eine Routine-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichs-

therapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Donidalorsen wie folgt bewertet:

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems mit Indikation der routinemäßigen Vorbeugung liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Donidalorsen und Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention zieht er die Studie OASIS-HAE und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studien APeX-2 und APeX-J zu Berotralstat heran.

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 Personen ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder HAE Typ II. Die placebokontrollierte Behandlungsphase umfasste einen Zeitraum von 24 Wochen.

Gemäß Einschlusskriterien musste eine dokumentierte Diagnose eines HAE Typ I oder HAE Typ II vorliegen, die als Episoden mit subkutaner oder mukosale, nicht juckende Schwellungen definiert war sowie u.a. über einen C1-Esterase-Inhibitor(C1-INH)-Mangel (reduzierte funktionelle C1-INH-Aktivität im Bereich < 40 % des Normalwerts) gestellt werden konnte. Innerhalb von 56 Tagen während der Run-in Phase mussten sich mindestens 2 HAE-Attacken ereignet haben.

In der Studie OASIS-HAE wurden 46 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Donidalorsen monatlich und 23 Patientinnen und Patienten Donidalorsen alle 2 Monate randomisiert zugeteilt. 22 Personen wurden in den Placebo-Arm eingeschlossen, wobei keine Informationen vorliegen, wie viele davon monatlich oder alle 2 Monate mit Placebo behandelt wurden. Der Interventionsarm mit einem Dosierungsintervall von allen 2 Monaten entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. In der Studie war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die zeitnormalisierte Anzahl der ärztlich bestätigten HAE-Attacken pro 4 Wochen während der 24-wöchigen Behandlungsphase. 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 Personen ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder Typ II. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils die erste placebokontrollierte Behandlungsphase mit einer Dauer von 24 Wochen und der Behandlungsarm mit Berotralstat in der Dosierung von 150 mg.

Gemäß Einschlusskriterien der Studien musste eine klinische Diagnose eines HAE Typ I oder II vorliegen, die u. a. über einen C1-INH-Mangel (reduzierte funktionelle C1-INH-Aktivität im Bereich < 50 % des Normalwerts zurückzuführen) diagnostiziert werden konnte. Während der Run-in Phase in einem Zeitraum von 14 bis 56 Tagen (APeX 2) bzw. innerhalb von 56 Tagen (APeX-J) mussten sich mindestens 2 HAE-Attacken ereignet haben.

In der placebokontrollierten Behandlungsphase der Studie APeX-2 wurden 40 Personen dem 150 mg-Berotralstat-Arm und ebenfalls 40 Personen dem Placeboarm randomisiert zugeteilt. In der APeX-J Studie waren es respektive 7 Personen im 150 mg-Berotralstat-Arm und 6 Personen im Placeboarm.

In den Studien war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken 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.

Der primäre Endpunkt der Studien war die Rate der ärztlich bzw. durch unabhängige Expertinnen und Experten bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

Die Studien OASIS HAE, APeX-2 und APeX-J weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Unterschiede in einzelnen demographischen und klinischen Patientencharakteristika sowie Unterschiede in den möglichen Begleitbehandlungen hinsichtlich Androgenen, Tranexamsäure und östrogenhaltiger Medikamente zwischen der Studie OASIS-HAE und den APeX-2 und APeX-J Studien stellen die hinreichende Ähnlichkeit der Studien und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo insgesamt nicht in Frage.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden unerwünschten Ereignissen (UE). In den Studien OASIS-HAE sowie APeX-2 und APeX-J traten jeweils keine Todesfälle auf.

Morbidität

HAE-Attacken

Das Auftreten von HAE-Attacken wurde in der Studie OASIS HAE über den tagebuchähnlichen Fragebogen Angioedema Activity Score (AAS) und in den Studien APeX-2 und APeX-J über Einträge in ein elektronisches Tagebuch durch die Patientinnen und Patienten erfasst. Das Vorliegen einer Attacke wurde durch die Prüffärztinnen und -ärzte bzw. durch unabhängige Expertinnen und Experten bestätigt.

In der Studie OASIS-HAE wurde eine HAE-Attacke als solche definiert, wenn diese mit mindestens einem definierten Symptom an mindestens einer definierten Lokalisation einherging. In den Studien APeX 2 und APeX-J wurde eine HAE-Attacke als solche gewertet, wenn diese mit Symptomen einer Schwellung einherging. Diese umfassten neben sichtbaren Schwellungen auch Beschwerden in der oropharyngealen oder abdominalen Region, die auf eine innere Schwellung hindeuten. Die HAE-Attacke musste 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.

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.

Wichtigstes Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die vollständige Kontrolle der Erkrankung und damit die Attackenfreiheit. Darüber hinaus ist jedoch auch die Vermeidung von HAE-Attacken von zentraler Bedeutung. Vorliegend wird daher die Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken sowie die Attackenfreiheit herangezogen.

Die monatliche Rate der HAE-Attacken der Patientin bzw. des Patienten während der Behandlungsphase wurde operationalisiert als die Anzahl der HAE-Attacken dividiert durch die Beobachtungsdauer (in Tagen) der Studienteilnehmenden ab Behandlungsbeginn multipliziert mit 28 Tagen.

Für den Endpunkt „monatliche Rate der HAE-Attacken“ zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat.

Die Attackenfreiheit ist in den vorliegenden Auswertungen für den indirekten Vergleich definiert als Anteil der Studienteilnehmenden ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase. Für diese Operationalisierung zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auch Auswertungen für die laryngeale monatliche HAE-Attackenrate vorgelegt. Auch wenn laryngeale Attacken nur sehr selten auftreten und die monatliche Rate der laryngealen HAE-Attacken bereits in der Gesamtrate der monatlichen HAE-Attacken berücksichtigt werden, werden die Ergebnisse aufgrund des potenziell lebensbedrohlichen Verlaufs der laryngealen HAE-Attacken dennoch dargestellt. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI)

Der patientenrelevante Endpunkt „Aktivitätsbeeinträchtigung“ wurde in der Studie OASIS-HAE mittels der Frage 10 des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) PLUS Classroom Impairment Questions: specific health problem (CIQ:SHP) und in den Studien APeX-2 und APeX-J mittels der Frage 6 des WPAI erhoben. Die beiden Fragen werden als hinreichend vergleichbar für den indirekten adjustierten Vergleich erachtet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer 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.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Ein Wert von 0 entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Für die Nutzenbewertung werden die vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zum Studienbeginn mittels MMRM zum indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Lebensqualität

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

Der AE-QoL ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Erwachsenen mit wiederkehrenden Angioödem. Der Fragebogen enthält insgesamt 17 Fragen in den 4 Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung, die mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala (von 1 (nie) bis 5 (sehr oft)) beantwortet werden. Für den Gesamtwert des AE-QoL ergeben sich mögliche Punktzahlen im Bereich von 0 bis 100. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung der Punktzahl im AE-QoL. Für die Nutzenbewertung werden die vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zum Studienbeginn mittels MMRM zum indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat bei Erwachsenen herangezogen.

Für den mittels AE-QoL erhobenen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für den AE-QoL Gesamtscore im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Donidalorsen im Vergleich zu Berotralstat. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von - 0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UE (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat.

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UE liegt für die Studie OASIS-HAE keine geeignete Operationalisierung vor. Für einen Teil der UE ist unklar, wie die Schweregradeinteilung erfolgte und für einen anderen Teil wurde der Schweregrad der UE durch die Prüffärztinnen und -ärzte unter Berücksichtigung der Behandlungsbedürftigkeit und Beeinträchtigung der

Aktivitäten des täglichen Lebens als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. Dies stellt keine adäquate Operationalisierung schwerer UE in Abgrenzung von nicht schweren UE dar.

Für den Endpunkt schwere UE liegen somit für den adjustierten indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat keine geeigneten Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Donidalorsen zur Anwendung in der routinemäßigen Vorbeugung wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) liegen Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor. Hierfür wurden Daten zu Donidalorsen aus der Studie OASIS-HAE gegenüber Berotralstat aus den Studien APeX-2 und APeX-J über den Brückenkomparator Placebo verglichen. Diese Studien sind hinreichend ähnlich und insgesamt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I und Typ II untersucht. Demnach lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen bei Patientinnen und Patienten mit HAE Typ III ableiten.

In der Kategorie Mortalität traten in den betrachteten Studien keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität wurden für den Endpunkt „HAE-Attacken“ alle bestätigten HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad und von der Lokalisation berücksichtigt. Für die Operationalisierung als „monatliche Rate der HAE-Attacken“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Donidalorsen gegenüber Berotralstat. Für die weitere Operationalisierung „Attackenfreiheit“, die den Anteil der Personen ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase definiert, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Donidalorsen und Berotralstat.

Für die weiteren Endpunkte in der Kategorie Morbidität „Aktivitätsbeeinträchtigung“ (erhoben mittels WPAI) und „Gesundheitszustand“ (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem krankheits-spezifischen Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL) Fragebogen ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat.

Für Donidalorsen wird ein Vorteil in der Reduktion der monatlichen Rate der HAE-Attacken festgestellt. Es liegen keine Vorteile in weiteren Morbiditätsendpunkten, wie dem allgemeinen Gesundheitszustand oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Donidarlosen liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher wurden die Ergebnisse der placebokontrollierten Studien OASIS-HAE sowie APeX-2 und APeX-J im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von Donidalorsen gegenüber Berotralstat berücksichtigt. Aufgrund der Einschränkungen in der Aussagesicherheit, die mit der Durchführung eines

adjustierten indirekten Vergleichs einhergehen, wird von einem Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen von Donidalorsen ausgegangen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Dawnzera mit dem Wirkstoff Donidalorsen, zugelassen zur Anwendung in der routinemäßigen Vorbeugung wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Routine-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Donidalorsen gegenüber Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo vorgelegt. Die für Donidalorsen herangezogene Studie OASIS-HAE ist den Studien APeX-2 und APeX-J für Berotralstat hinreichend ähnlich, so dass der adjustierte indirekte Vergleich als geeignet für die Nutzenbewertung angesehen und herangezogen wird.

Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I und Typ II untersucht. Demnach lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen bei Patientinnen und Patienten mit HAE Typ III ableiten.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich für den Endpunkt „HAE-Attacken“ operationalisiert als „monatliche Rate der HAE-Attacken“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Donidalorsen gegenüber Berotralstat. Für die weitere Operationalisierung „Attackenfreiheit“ ebenso wie für die Endpunkte „Aktivitätsbeeinträchtigung“ (erhoben mittels WPAI) und „Gesundheitszustand“ (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des krankheits-spezifischen Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL) Fragebogens ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Donidalorsen und Berotralstat.

Für Donidalorsen wird ein Vorteil in der Reduktion der monatlichen Rate der HAE-Attacken festgestellt. Es liegen keine Vorteile in weiteren Morbiditätsendpunkten, wie dem allgemeinen Gesundheitszustand oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Da die Ergebnisse auf einem adjustierten indirekten Vergleich beruhen, ist die Aussagesicherheit insgesamt eingeschränkt. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientenzahlen unterschätzt sind. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass für die Herleitung der Patientenzahlen eine Expertenbefragung aus dem Jahr 2018 zugrunde gelegt wurde, in der Patientinnen und Patienten erfasst werden, welche zum Zeitpunkt der Befragung mit einer routinemäßigen Prophylaxe behandelt wurden.

Die Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entspricht im Wesentlichen der Vorgehensweise im Nutzenbewertungsverfahren zu Garadacimab mit Beschluss vom 21. August 2025. Die vorliegende Herleitung der Patientenzahlen basiert jedoch auf aktuelleren Angaben zu Bevölkerungszahlen und zur Anzahl der GKV-Versicherten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dawnzera (Wirkstoff: Donidalorsen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. August 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dawnzera-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Donidalorsen muss durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Bei Patientinnen und 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems mit Indikation der routinemäßigen Vorbeugung

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Donidalorsen	1 x alle 30,4 Tage, ab Monat 4	7,5 – 12,0	1	7,5 – 12,0
Jahr 1	1 x alle 30,4 Tage oder 1 x alle 60,8 Tage			
Folgejahre	1 x alle 30,4 Tage oder 1 x alle 60,8 Tage	6,0 – 12,0	1	6,0 – 12,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat				
C1-Esterase-Inhibitor	kontinuierlich, alle 3 – 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7
Lanadelumab	kontinuierlich, alle 14 – 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Berotralstat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Donidalorsen 1. Jahr	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	7,5 - 12	7,5 x 80 mg – 12 x 80 mg
Folgejahre	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	6 - 12	6 x 80 mg – 12 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat					
C1-Esterase-Inhibitor ²	1000 I.E.	1000 I.E.	2 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	182,6 x 500 I.E. – 243,4 x 500 I.E.
Lanadelumab ²	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 300 mg – 26,1 x 300 mg
Berotralstat ²	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365,0	365 x 150 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

² 1. Jahr und Folgejahre

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenabg abepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Donidalorsen 80 mg	3 ILO	76 044,93 €	1,77 €	4 339,65 €	71 703,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C ₁ -Esterase-Inhibitor 500 I.E.	2 PLI	2 209,62 €	1,77 €	122,90 €	2 084,95 €
Lanadelumab 300 mg	6 ILO	63 877,17 €	1,77 €	3 644,75 €	60 230,65 €
Berotrastat 150 mg	98 HKP	51 632,54 €	1,77 €	2 945,45 €	48 685,32 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PLI =Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. März 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 27. Februar 2026 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Donidalorsen beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Februar 2026 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Donidalorsen beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. August 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juli 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juli 2026 5. August 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. August 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk