

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	11
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	12
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	12
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	13
5.1	Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH	13
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	51
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Jens Greve, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm.....	56
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology	70
5.5	Stellungnahme der CSL Behring GmbH.....	75
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	82

D.	Anlagen	86
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	86
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	94

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1315/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.09.2026 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Donidalorsen eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Donidalorsen (Hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Donidalorsen
- **Handelsname:** Dawnzera
- **Therapeutisches Gebiet:** Angioödem, hereditäres (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharma GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2026-03-01-D-1284

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 614,57 kB)

Modul 2

(PDF 381,58 kB)

Modul 3

(PDF 663,76 kB)

Modul 4

(PDF 5,66 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 5,08 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1315/>

01.06.2026 - Seite 1 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2026
 - Mündliche Anhörung: 06.07.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Donidalorsen - 2026-03-01-D-1284*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.07.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Donidalorsen (Dawnzera)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Donidalorsen: eine Routine-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat

Stand der Information: März 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,14 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 220,30 kB)

Stellungnahmen

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Juli 2026 um 16:27 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Donidalorsen

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Otsuka Pharma GmbH	22.06.2026
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	19.06.2026
Prof. Dr. med. Jens Greve, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm	21.06.2026
Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology	22.06.2026
CSL Behring GmbH	22.06.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Otsuka Pharma GmbH						
Hr. Jungcurt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Zingsheim	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Brecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Oldeland	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Berninger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Jens Greve, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm						
Hr. Prof. Dr. Greve	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology						
Hr. Prof. Dr. Magerl	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
CSL Behring GmbH						
Hr. Dr. Linhoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH

Datum	22.06.2026
Stellungnahme zu	Donidalorsen/Dawnzera®
Stellungnahme von	Otsuka Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die Otsuka Pharma GmbH (nachfolgend Otsuka) nimmt Stellung zu der am 01.06.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2255) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Donidalorsen (Dawnzera®) in der Indikation Langzeitprophylaxe des hereditären Angioödems. Die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: <i>„Dawnzera wird angewendet zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.“</i> <u>Krankheitsbild:</u> Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die sich vor allem durch wiederkehrende, schmerzhaftes Schwellungen (HAE-Attacken) äußert, welche potenziell lebensbedrohlich sein können [1]. Betroffene leiden nicht nur während dieser Attacken unter erheblichen Schmerzen, sondern auch in den beschwerdefreien Phasen, da die ständige Angst vor einem erneuten Auftreten ihre Lebensqualität deutlich beeinträchtigt [2]. Eine Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis, LTP) kann sowohl die Häufigkeit von HAE-Attacken als auch die damit verbundenen Symptome verringern. Gleichzeitig trägt sie dazu bei, die Angst vor weiteren	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Attacken zu reduzieren und somit die Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu verbessern. <u>Therapeutischer Bedarf:</u> Laut aktueller Leitlinien ist das Ziel der LTP, HAE-Attacken zu reduzieren und möglichst vollständig zu vermeiden, um Patienten ein unbeschwertes Leben zu ermöglichen [3, 4]. Dieses Ziel wird mit den derzeit verfügbaren Therapien jedoch nicht vollständig erreicht. Einschränkungen bzw. Belastungen bestehen durch Kontraindikationen, Nebenwirkungen, kurze Dosierungsintervalle und eine unzureichende Kontrolle der Attacken. Trotz der Behandlung mit verfügbaren LTPs kommt es bei 36 % der Patienten weiterhin zu HAE-Attacken [4, 5]. Besonders unter der Behandlung mit einem Komplement-1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) wurde zudem bei einigen Patienten eine paradoxe Zunahme der Krankheitsaktivität beobachtet [1]. Die intravenöse Gabe (z. B. alle 3–4 Tage bei Cinryze) wird von vielen Patienten als belastend empfunden und stellt insbesondere bei schwer zugänglichen Venen oder Spritzenangst eine ungeeignete Option dar [6]. Auch Nebenwirkungen wie Schwindel, Abdominalschmerz, Erbrechen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle sind relevant. Die verfügbaren LTP werden intravenös (i.v.), subkutan (s.c.) oder oral verabreicht, mit Dosierungsintervallen von täglich bis monatlich [7-10]. Aufgrund des chronischen Verlaufs des HAE stellen häufige Gaben eine langfristige Belastung dar. Insbesondere die tägliche orale Einnahme erfordert eine hohe Adhärenz. Zudem bedingen die vergleichsweise kurzen	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dosierungsintervalle eine Einschränkung der Lebensqualität bzw. einen erhöhten Planungs- und Durchführungsaufwand der Therapie im Alltag. Trotz der vorhandenen Therapieoptionen treten bei den Patienten weiterhin HAE-Attacken auf. Der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen in der Prophylaxe des HAE ist somit weiterhin sehr hoch. <u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Donidalorsen:</u> Donidalorsen bietet HAE-Patienten eine neue und sichere LTP mit deutlich weniger Dosierungen pro Jahr, welches mit einer deutlichen Reduktion der HAE-Attacken bis hin zur Attacken-Freiheit der Patienten einhergeht. Donidalorsen wird initial monatlich (Q4W in den klinischen Studien) verabreicht und bietet die Möglichkeit, dieses Dosierungsintervall auf alle 2 Monate (Q8W) zu verlängern. Durch den Einsatz von Donidalorsen kann die Applikationsfrequenz mindestens auf die Hälfte der aktuell verfügbaren s.c.-LTP reduziert werden. Somit bietet Donidalorsen den Patienten längere Behandlungsintervalle und eine einfache Form der Applikation (Autoinjektor). Zusätzlich reduziert Donidalorsen im Vergleich zu bestehenden Therapien (z. B. C1-INH) den zeitlichen Aufwand für die Vorbereitung und Durchführung subkutaner und i.v. Gaben. In der in Modul 4 dargestellten Phase-3-Studie OASIS-HAE zeigt Donidalorsen im indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Berotralstat – wie vom IQWiG bestätigt – einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei der monatlichen Dosierung besteht ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Anzahl bestätigter HAE-Attacken, einschließlich moderater und schwerer Attacken sowie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
solcher, die eine Akuttherapie erfordern. Vorteile zeigen sich auch bei den Patienten, die mit einer Dosierung von Donidalorsen alle 2 Monate behandelt wurden (vergleiche Modul 4). Zudem zeigt Donidalorsen eine deutlich höhere Wirksamkeit mit bis zu 53 % attackenfreien Patienten gegenüber 0–5 % unter Berotralstat. Darüber hinaus reduziert es signifikant die Anzahl schwerer HAE-Attacken, insbesondere solcher, die einen Notaufnahme- oder Krankenhausaufenthalt erfordern. Auch in mehreren patientenrelevanten, patientenberichteten Endpunkten (AECT, PGI-C und PGI-S) ergeben sich signifikante Vorteile gegenüber Placebo. Insgesamt senkt Donidalorsen sowohl die Gesamtzahl als auch die Schwere der Attacken sowie den Bedarf an Akuttherapie, verbessert die Lebensqualität signifikant und weist ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf. <i>Studienergebnisse aus OASISplus</i> Der in Modul 4 dargestellte und vom IQWiG bestätigte beträchtliche Zusatznutzen von Donidalorsen wird durch vor kurzem veröffentlichte Daten der OASISplus-Studie (NCT05392114) bestätigt und in seiner Langfristigkeit unterstrichen. Die Studie OASISplus umfasst dabei zwei Kohorten: zum einen Patienten aus der Phase-3-Studie OASIS-HAE im Rahmen einer Open-Label-Extension (OLE) und zum anderen Patienten, die von einer etablierten HAE-Langzeitprophylaxe auf Donidalorsen umgestellt wurden (Switch-Kohorte) [11, 12]. Die OLE-Kohorte beinhaltet Patienten, die zuvor im Q4W- oder Q8W-Schema (Donidalorsen oder Placebo) behandelt wurden. Patienten mit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Q4W-Dosierung setzten die Behandlung mit Donidalorsen alle 4 Wochen fort, während Patienten aus der Q8W-Gruppe entweder im 8-Wochen-Intervall verblieben oder auf das 4-wöchige Schema umgestellt wurden, wenn in den letzten 8 Wochen der OASIS-HAE-Studie Attacken auftraten. Die 52-Wochen-Daten der OLE-Kohorte zeigen eine anhaltend hohe Wirksamkeit von Donidalorsen mit einer Reduktion der HAE-Attacken um etwa 94–95 % gegenüber Baseline der Studie OASIS-HAE und bestätigen damit die Ergebnisse der vorangegangenen Phase-3-Studie. Unter beiden Dosierungsintervallen (Q4W und Q8W) wurde eine Reduktion mittelschwerer und schwerer Attacken sowie von Attacken, die eine Akuttherapie erfordern, um über 90 % erreicht. Die deutliche Reduktion der genannten HAE-Attacken trat dabei unabhängig von der vorherigen Behandlung in der OASIS-HAE-Studie auf. Die mediane attackenfreie Zeit betrug insgesamt 282 Tage und in der Q8W-Gruppe 289 Tage. Dies unterstreicht die nachhaltige Krankheitskontrolle und die Stabilität des Therapieansprechens. Darüber hinaus zeigten sich deutliche Verbesserungen patientenberichteter Endpunkte, insbesondere der Lebensqualität (AE-QoL) und Krankheitskontrolle (AECT), was den hohen patientenrelevanten Nutzen im Alltag verdeutlicht. Das Sicherheitsprofil war unauffällig, mit überwiegend milden bis moderaten Nebenwirkungen und einer sehr niedrigen Abbruchrate. Insgesamt stellen die verlängerten Dosierungsintervalle von Q4W bzw. Q8W einen relevanten Fortschritt gegenüber bestehenden Therapien	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dar und adressieren zentrale ungedeckte Bedarfe wie Durchbruchattacken, Behandlungsaufwand und therapiebedingte Nebenwirkungen [11]. In der Switch-Kohorte der OASISplus-Studie zeigte Donidalorsen eine konsistente Wirksamkeit bei Patienten, die zuvor eine andere LTP (Lanadelumab, C1-INH oder Berotralstat) erhalten hatten. Bereits innerhalb von 16 Wochen nach Umstellung wurde eine signifikante Reduktion der HAE-Attacken um durchschnittlich 62 % erreicht (Lanadelumab: -65 %; C1-Inhibitor: -41 %; Berotralstat: -73 %). Parallel dazu verbesserte sich die Krankheitskontrolle deutlich, mit einem Anstieg des Anteils gut kontrollierter Patienten von 67 % auf 93 % (AECT), sowie einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität (AE-QoL). Die Mehrheit der Patienten bevorzugte Donidalorsen gegenüber ihrer vorherigen Therapie, insbesondere aufgrund höherer Wirksamkeit, geringerer Behandlungsbelastung und weniger Injektionsreaktionen. Das Sicherheitsprofil war unauffällig und es traten keine neuen Nebenwirkungen auf [12]. Die 1-Jahres-Ergebnisse bestätigen diese Befunde und belegen eine anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die Reduktion der HAE-Attacken blieb stabil und betrug im Durchschnitt 67,6 % (Lanadelumab: -63,9 %; C1-Inhibitor: -50,7 %; Berotralstat: -83,1 %). Gleichzeitig wurden die Verbesserungen in Krankheitskontrolle, Lebensqualität (AECT, AE-QoL, HAE-QoL) und Patientenzufriedenheit (TSQM-II) über ein Jahr hinweg aufrechterhalten, ohne dass neue Nebenwirkungen auftraten.	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse, dass der Wechsel von einer bestehenden LTP auf Donidalorsen im 4-Wochen-Intervall gut durchführbar ist und einen nachhaltigen patientenrelevanten Nutzen bietet. Donidalorsen ist somit nicht nur als Ersttherapie in der Langzeitprophylaxe geeignet, sondern stellt auch eine wirksame Umstelloption für Patienten dar, die ihre LTP wechseln möchten oder aufgrund einer ausbleibenden Krankheitskontrolle angeraten sind es zu tun [13]. Fazit: Donidalorsen bietet HAE-Patienten eine neue, sichere Option zur LTP und einen beträchtlichen Zusatznutzen durch eine signifikante und nachhaltige Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken sowie langanhaltende attackenfreie Phasen. Gleichzeitig verbessert Donidalorsen wichtige patientenrelevante Endpunkte, insbesondere die Lebensqualität und die Krankheitskontrolle, deutlich. Das stabile und günstige Sicherheitsprofil über längere Zeiträume sowie die seltenen Applikationsintervalle von 1 bis 2 Monaten reduzieren die Behandlungsbelastung erheblich und fördern die Therapieadhärenz. Auch bei Patienten, die zuvor mit anderen LTP behandelt wurden, zeigt Donidalorsen konsistente Wirksamkeit und hohe Patientenzufriedenheit. Damit trägt Donidalorsen wesentlich dazu bei, bestehende therapeutische Lücken in der Versorgung von Patienten mit HAE zu schließen, und stellt insgesamt eine hochwirksame, gut verträgliche und patientenfreundliche Therapieoption dar, mit dem Potenzial, eine nahezu vollständige Krankheitskontrolle bis hin zur Attackenfreiheit zu erreichen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.12f	Beträchtlicher Zusatznutzen für Donidalorsen gegenüber Berotralstat und Placebo in Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkten <i>„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.“</i> Anmerkung Otsuka: Otsuka begrüßt die Einschätzung des IQWiG, dass Donidalorsen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist. Neben der Reduktion der „Rate von HAE-Attacken“ sind aus Sicht von Otsuka sowohl die „Reduktion der Anzahl moderater und schwerer bestätigter HAE-Attacken“ als auch die	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

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Reduktion der Anzahl bestätigter HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erfordern“, als patientenrelevante Endpunkte anzusehen und für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens heranzuziehen. HAE-Attacken sind mit klinisch bedeutsamen funktionellen Einschränkungen verbunden, insbesondere bei Manifestationen an den Extremitäten oder im Gesichtsbereich. Darüber hinaus können Begleitsymptome wie Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit oder Erbrechen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen. Bei Beteiligung des Kehlkopfs besteht zudem das Risiko potenziell lebensbedrohlicher Verläufe. Eine Verringerung der Häufigkeit von moderaten und schweren HAE-Attacken sowie solcher, die eine Akuttherapie erfordern, stellt daher einen patientenrelevanten Nutzen dar. Da die Patientenpopulationen der Studien OASIS-HAE und APeX-2/APeX-J zu Studienbeginn vergleichbar waren, ist davon auszugehen, dass auch die Schweregrade der nachfolgenden HAE-Attacken in beiden Behandlungsarmen grundsätzlich ähnlich verteilt und somit vergleichbar waren. Vor diesem Hintergrund sollten die beobachteten Ergebnisse trotz der vom IQWiG geäußerten Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Einordnung	vor. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft. 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 Brückenkompator 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.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bzw. Operationalisierung der Schweregrade berücksichtigt werden. Zudem bestehen keine Anhaltspunkte dafür, dass die genannten Unsicherheiten die beobachteten Effekte in einem Ausmaß verzerren, das die grundsätzliche Aussagekraft der Ergebnisse infrage stellen würde. Angesichts der deutlichen Größe des beobachteten Effekts erscheint es sachgerecht, die Ergebnisse trotz verbleibender Unsicherheiten als belastbar und interpretierbar anzusehen. Für beide Endpunkte zeigt der indirekte Vergleich gegenüber Berotralstat Vorteile, die einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen (siehe Anhang Tabelle 2 aus Modul 4 in redaktionell angepasster Form). Darüber hinaus stützen die Auswertungen der placebokontrollierten Studie OASIS-HAE den Nachweis des Zusatznutzens von Donidalorsen. So zeigten sich sowohl bei patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten (PGI-S, PGI-C und AECT) als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des AE-QoL, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Donidalorsen gegenüber Placebo. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Placebogruppen aufgrund der erlaubten Akut- und Begleittherapien nicht als unbehandelte Kontrollgruppen anzusehen sind. Die beobachteten Vorteile von	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Donidalorsen 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.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Donidalorsen wurden somit trotz einer umfassenden unterstützenden Versorgung der Patienten nachgewiesen. Aus Sicht von Otsuka sollten diese Ergebnisse daher im Rahmen der Nutzenbewertung ebenfalls berücksichtigt werden. Da die erforderlichen Daten in den publizierten Ergebnissen bzw. den für die Meta-Analyse verfügbaren Datensätzen der Studien APeX-2 und APeX-J nicht vorliegen, war es Otsuka faktisch nicht möglich sich im Bereich der Lebensqualität gegen Berotralstat zu vergleichen. Vor diesem Hintergrund sollten aus Sicht von Otsuka insbesondere die positiven Ergebnisse zur Lebensqualität aus der Zulassungsstudie berücksichtigt werden.	
S. I.24	2-Monats-Dosierungsintervall von Donidalorsen In der Nutzenbewertung wurde Folgendes angemerkt: „<i>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.</i>“ Anmerkung Otsuka: Otsuka widerspricht dieser Sichtweise. Die Studienergebnisse für die zweimonatige Gabe von Donidalorsen sind aus den folgenden Gründen sowohl für die Nutzenbewertung im Speziellen als auch die	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten im Allgemeinen relevant. Die Ergebnisse des Studienarms mit einem Dosierungsintervall von 2 Monaten basieren auf einer von Beginn an durchgehend zweimonatlichen Gabe von Donidalorsen. Die in der Studie untersuchte zweimonatliche Dosierung ohne vorherige monatliche Einstellungsphase bildet die Wirksamkeit von Donidalorsen daher im Vergleich zur monatlichen Gabe eher konservativ ab. Ungeachtet dessen zeigten sich auch unter dem Dosierungsintervall von 2 Monaten signifikante Vorteil in patientenrelevanten Endpunkten. Dies betrifft insbesondere die Morbidität, beispielsweise die Reduktion der „HAE-Attacken“ oder der „HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern“, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, anhand des AE-QoL. Die beobachteten Effekte sind dabei insgesamt konsistent mit den Ergebnissen des monatlichen Dosierungsschemas und stützen das positive Wirksamkeitsprofil von Donidalorsen. Die hohe Wirksamkeit des Dosierungsintervalls von 2 Monaten setzt sich auch in der Langzeittherapie fort. Die 52-Wochen-Daten der OLE-Kohorte zeigen unter dem zweimonatigen Dosierungsintervall eine anhaltend hohe Wirksamkeit von Donidalorsen mit einer Reduktion der HAE-Attacken um 95 % gegenüber Baseline der Studie OASIS-HAE. Sie bestätigen damit die	Der Interventionsarm mit einem Dosierungsintervall von allen 2 Monaten entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse der vorangegangenen Phase-3-Studie. Darüber hinaus wurde im Dosierungsintervall von 2 Monaten eine Reduktion moderater und schwerer Attacken sowie von Attacken, die eine Akuttherapie erfordern, um über 90 % erreicht. Die deutliche Reduktion der HAE-Attacken trat dabei unabhängig von der vorherigen Behandlung (monatliches Dosierungsintervall oder Dosierungsintervall von 2 Monaten) in der OASIS-HAE-Studie auf. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz des zweimonatigen Dosierungsintervalls. Vor dem Hintergrund des vorgesehenen Behandlungsschemas ist zudem davon auszugehen, dass die unter der monatlichen Dosierung erzielte Krankheitskontrolle auf das anschließende zweimonatige Dosierungsintervall übertragbar ist. Die Ergebnisse des Studienarms mit zweimonatiger Dosierung zeigen, dass auch bei diesem verlängerten Dosierungsintervall weiterhin ein relevanter und gegenüber Placebo nachweisbarer Behandlungseffekt besteht. Darüber hinaus weist die Gabe im Dosierungsintervall von 2 Monaten einen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen auf, da sie durch längere Dosierungsintervalle, einen geringeren zeitlichen Aufwand sowie die einfache Applikation die Behandlungsbelastung reduzieren kann. Das Dosierungsintervall von 2 Monaten stellt	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zudem ein Alleinstellungsmerkmal von Donidalorsen dar und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten deutlich, indem es eine wirksame Langzeitprophylaxe bei gleichzeitig reduzierter Behandlungslast ermöglicht. Vor diesem Hintergrund liefern die Ergebnisse des Studienarms mit einem Dosierungsintervall von zwei Monaten wertvolle Evidenz zur Wirksamkeit und zum patientenrelevanten Nutzen von Donidalorsen. Sie belegen, dass auch bei einem verlängerten Dosierungsintervall relevante Behandlungseffekte erzielt werden können, wodurch sich gleichzeitig die Therapielast für die Patienten reduziert.	
S. I.44	Patientenrelevanz des PGI-S und PGI-C In der Nutzenbewertung wurde Folgendes angemerkt: „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.“ Anmerkung Otsuka: Aus Sicht von Otsuka stellen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und der Patient Global Impression of Change (PGI-C)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

patientenrelevante Endpunkte dar. Dies wurde auch im Beratungsgespräch (2024-B-312) zu Donidalorsen vom 12.03.2025 durch den G-BA bestätigt [14]. Die validierten Fragebögen zum PGI-S und PGI-C sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt [15, 16]. Da beide Instrumente die subjektive Einschätzung der Erkrankungsschwere sowie wahrgenommene Veränderungen des Gesundheitszustands unmittelbar durch die Patienten erfassen, bilden sie patientenrelevante Aspekte des Behandlungserfolgs ab. Die zu diesen Endpunkten erhobenen Ergebnisse sind daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Die indirekte Fragestellung zur Einordnung der Instrumente ist zudem im SAP (M4A_ISIS 721744-CS5_SAP-Version2.pdf) auf Seite 51 sowie im Modul 4 auf Seite 73 dokumentiert.

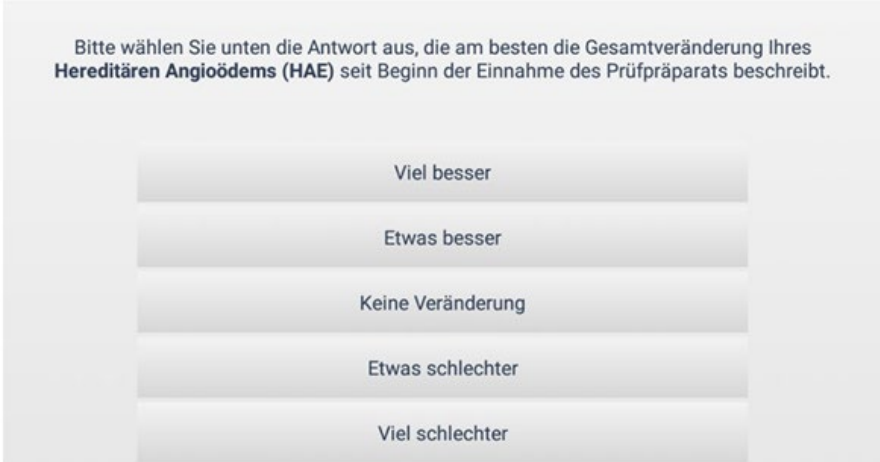
Skala für den Gesamteindruck des Schweregrades aus Patientensicht (Patient Global Impression of Severity, PGIS)

Bitte wählen Sie unten die Antwort aus, die den Schweregrad Ihres **Hereditären Angioödems (HAE)** in der vergangenen Woche am besten beschreibt.

Keine Symptome
Leicht
Mittelschwer
Schwer
Sehr schwer

Abbildung 1: Fragebogen: Patient Global Impression Severity (PGI-S)

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Skala für den Gesamteindruck der Veränderung aus Patientensicht (Patient Global Impression of Change, PGIC)  Abbildung 2: Fragebogen: Patient Global Impression Change (PGI-C)	
S. I.58	Subgruppenmerkmal monatliche HAE-Attackenrate In der Nutzenbewertung wurde Folgendes angemerkt: „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	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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.“</i> Anmerkung Otsuka: Die Subgruppe „monatliche HAE-Attackenrate“ konnte im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht entsprechend dem in den Studien APeX-2 und APeX-J präspezifizierten Stratifizierungsfaktor „≥ 2 Attacken/Monat“ versus „< 2 Attacken/Monat“ dargestellt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Einschlusskriterium der Studie OASIS-HAE das Auftreten von mindestens zwei HAE-Attacken pro Monat voraussetzte, sodass keine Subgruppe < 2 Attacken/Monat gebildet werden konnte.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.14	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen In der Nutzenbewertung wurde Folgendes angemerkt: „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.“ Anmerkung Otsuka: Otsuka stimmt dem IQWiG in Bezug auf die Doppelzählung der Patienten aus der Studie ISIS 721744-CS3 und der 83 Patienten, die bereits an der herangezogenen Studie ISIS 721744-CS5 teilgenommen haben, zu. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie	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

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ISIS 721744-CS3 keine Patienten an deutschen Prüfzentren eingeschlossen wurden. Ebenso wurden die in der Studie ISIS 721744-CS5 berücksichtigten deutschen Studienteilnehmer in der Studie ISIS 721744-CS7 nicht erneut gezählt. Die Korrektur der Doppelzählungen führt daher ausschließlich zu einer Verringerung der Gesamtzahl der Studienteilnehmer über alle Prüfzentren hinweg, nicht jedoch zu einer Änderung der Anzahl der an deutschen Prüfzentren eingeschlossenen Patienten. Nach Anpassung der Patientenzahl erhöht sich der Prozentsatz der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen auf 2,35 % (Tabelle 1). <i>Tabelle 1: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien</i>	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.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet																														
<table><tr><th>Nummer</th><th>Studientitel</th><th>Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen</th><th>Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen</th></tr><tr><td>1</td><td>721744-CS1</td><td>32</td><td>0</td></tr><tr><td>2</td><td>ISIS 721744-CS2</td><td>23</td><td>0</td></tr><tr><td>3</td><td>ISIS 721744-CS5 OASIS-HAE</td><td>90¹</td><td>4</td></tr><tr><td>4</td><td>ISIS 721744-CS7</td><td>68 (151 Teilnehmer, davon 83 aus OASIS-HAE)</td><td>4²+1</td></tr><tr><td colspan="2">Gesamt</td><td>213</td><td>5</td></tr><tr><td colspan="2">In Prozent (%)</td><td></td><td>2,35</td></tr></table> ¹) 1 Patient (Behandlung Donidalorsen monatlich) zog seine Einwilligung vor Erhalt des Studienmedikaments zurück und wurde daher nicht weiter berücksichtigt. ²) 4 deutsche Patienten aus der Studie ISIS 721744-CS5 (OASIS-HAE) haben anschließend an der open-label Studie ISIS 721744-CS7 teilgenommen.			Nummer	Studientitel	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	1	721744-CS1	32	0	2	ISIS 721744-CS2	23	0	3	ISIS 721744-CS5 OASIS-HAE	90 ¹	4	4	ISIS 721744-CS7	68 (151 Teilnehmer, davon 83 aus OASIS-HAE)	4 ² +1	Gesamt		213	5	In Prozent (%)			2,35
Nummer	Studientitel	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen																											
1	721744-CS1	32	0																											
2	ISIS 721744-CS2	23	0																											
3	ISIS 721744-CS5 OASIS-HAE	90 ¹	4																											
4	ISIS 721744-CS7	68 (151 Teilnehmer, davon 83 aus OASIS-HAE)	4 ² +1																											
Gesamt		213	5																											
In Prozent (%)			2,35																											

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.31	Informationen zu Patienten mit Studienabbruch In der Nutzenbewertung wurde Folgendes angemerkt: „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.“ Anmerkung Otsuka: Nach Erhalt der ersten Studienmedikation traten in der Studie OASIS-HAE keine Studienabbrüche auf. Ein Patient brach die Studienteilnahme nach der Randomisierung – jedoch vor Verabreichung der ersten Studiendosis – ab und ging daher nicht in die Auswertungen der Endpunkterhebungen ein (siehe auch Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien: Tabelle 4-207, Abbildung 4-18). Folglich werden nur die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse dargestellt. Der vor Erhalt der ersten Studiendosis ausgeschiedene Patient ist in dieser Auswertung nicht enthalten.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.46	Umgang mit fehlenden Werten in der Endpunkterhebung „Auf-tre-ten von HAE-Attacken“ <i>In der Nutzenbewertung wurde Folgendes angemerkt: „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> Anmerkung Otsuka: Otsuka liegen keinerlei Hinweise darauf vor, dass HAE-Attacken in den Studien unzureichend erfasst wurden. Es wird davon ausgegan-gen, dass die Erfassung der HAE-Attacken zuverlässig und vollständig erfolgte.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung Otsuka: Der Stellungnahme ist die Tabelle 4-1 aus Modul 4 beigelegt, die gegenüber der ursprünglichen Fassung ausschließlich redaktionell überarbeitet wurde (siehe Tabelle 2). Siehe hierzu die Abschnitte „Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern“ sowie „Anzahl der bestätigten laryngealen HAE-Attacken“. Dabei erfolgt eine Anpassung von „Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken“ zu „Anzahl der HAE-Attacken“.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Anhang der Anlage III

Tabelle 2: Ergebnisse des medizinischen Nutzens von Donidalorsen (OASIS-HAE) sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Donidalorsen gegenüber Berotralstat basierend auf dem indirekten Vergleich.

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

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Donidalorsen alle 2 Monate			
Anzahl der HAE-Attacken Woche 1 - 25	Rate Ratio: 0,37 [0,19; 0,71], 0,0030	Rate Ratio: 0,76 [0,36; 1,59], 0,4699	
Anzahl der HAE-Attacken Woche 5 - 25	Rate Ratio: 0,33 [0,16; 0,71], 0,0042		
Anzahl der bestätigten laryngealen HAE-Attacken			Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen monatlich			
Anzahl der HAE-Attacken Woche 1 - 25	Rate Ratio: 0,22 [0,04; 1,31], 0,0966	Rate Ratio: 0,56 [0,08; 4,17], 0,5729	
Anzahl der HAE-Attacken Woche 5 - 25	Rate Ratio: 0,13 [0,03; 0,63], 0,0119		
Donidalorsen alle 2 Monate			
Anzahl der HAE-Attacken Woche 1 - 25	Rate Ratio: 0,25 [0,02; 2,65], 0,2507	Rate Ratio: 0,65 [0,05; 8,02], 0,7335	
Anzahl der HAE-Attacken Woche 5 - 25	Rate Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,9946		
Reduktion der Anzahl der bestätigten HAE-Attacken			
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 %			Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen monatlich			
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 % Woche 1 - 25	Risk Ratio: 3,26 [1,63; 6,50], 0,0008 Odds Ratio: 38,17 [7,52; 193,66], < 0,0001 Risk Difference: 0,62 [0,41; 0,82], < 0,0001	Risk Ratio: 1,38 [0,56; 3,40], 0,4903 Odds Ratio: 8,63 [1,34; 55,68], 0,0234 Risk Difference: 0,23 [-0,09; 0,55], 0,1674	
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 % Woche 5 - 25	Risk Ratio: 3,42 [1,72; 6,80], 0,0004 Odds Ratio: 310,36 [11,63; 8280,38], 0,0006 Risk Difference: 0,66 [0,46; 0,86], < 0,0001		
Donidalorsen alle 2 Monate			
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 % Woche 1 - 25	Risk Ratio: 2,87 [1,40; 5,87], 0,0039 Odds Ratio: 10,45 [2,49; 43,83], 0,0013 Risk Difference: 0,51 [0,26; 0,76], 0,0001	Risk Ratio: 1,21 [0,48; 3,05], 0,6852 Odds Ratio: 2,36 [0,43; 12,95], 0,3213 Risk Difference: 0,12 [-0,23; 0,47], 0,5030	
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 50 % Woche 5 - 25	Risk Ratio: 3,03 [1,49; 6,15], 0,0021 Odds Ratio: 14,80 [3,15; 69,41], 0,0006 Risk Difference: 0,55 [0,31; 0,80], < 0,0001		
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 70 %			
Donidalorsen monatlich			Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 70 % Woche 1 - 25	Risk Ratio: 5,87 [2,03; 16,96], 0,0011 Odds Ratio: 32,46 [7,20; 146,42], < 0,0001	Risk Ratio: 1,77 [0,48; 6,56], 0,3947 Odds Ratio: 5,86 [0,95; 36,02], 0,0564	

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risk Difference: 0,66 [0,48; 0,85] < 0,0001	Risk Difference: 0,34 [0,09; 0,59], 0,0073	
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 70 % Woche 5 - 25	Risk Ratio: 4,52 [1,84; 11,09], 0,0010 Odds Ratio: 34,74 [7,32; 164,87], < 0,0001 Risk Difference: 0,64 [0,44; 0,84], < 0,0001		
Donidalorsen alle 2 Monate			
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 70 % Woche 1 - 25	Risk Ratio: 4,46 [1,48; 13,43], 0,0078 Odds Ratio: 9,40 [2,11; 41,96], 0,0033 Risk Difference: 0,47 [0,23; 0,72], 0,0002	Risk Ratio: 1,34 [0,35; 5,15], 0,6658 Odds Ratio: 1,70 [0,28; 10,34], 0,5661 Risk Difference: 0,15 [-0,15; 0,45], 0,3176	
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 70 % Woche 5 - 25	Risk Ratio: 3,59 [1,41; 9,14], 0,0074 Odds Ratio: 9,17 [2,05; 41,09], 0,0038 Risk Difference: 0,47 [0,22; 0,72], 0,0003		
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 %			
Donidalorsen monatlich			Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 1 - 25	Risk Ratio: 3,59 [1,20; 10,70], 0,0221 Odds Ratio: 6,04 [1,54; 23,67], 0,0099 Risk Difference: 0,35 [0,15; 0,56], 0,0007	Risk Ratio: 1,37 [0,28; 6,81], 0,6974 Odds Ratio: 2,01 [0,30; 13,36], 0,4717 Risk Difference: 0,24 [0,00; 0,49], 0,0525	
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 5 - 25	Risk Ratio: 6,84 [1,79; 26,16], 0,0049 Odds Ratio: 17,04 [3,36; 86,45], 0,0006 Risk Difference: 0,53 [0,35; 0,72], < 0,0001		
Donidalorsen alle 2 Monate			
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 1 - 25	Risk Ratio: 2,87 [0,89; 9,23], 0,0771 Odds Ratio: 3,82 [0,85; 17,09], 0,0799 Risk Difference: 0,25 [0,01; 0,50], 0,0419	Risk Ratio: 1,10 [0,21; 5,74], 0,9105 Odds Ratio: 1,27 [0,17; 9,31], 0,8155 Risk Difference: 0,14 [-0,14; 0,43], 0,3108	
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 90 % Woche 5 - 25	Risk Ratio: 5,26 [1,31; 21,09], 0,0191 Odds Ratio: 8,70 [1,56; 48,53], 0,0136 Risk Difference: 0,39 [0,15; 0,62], 0,0014		
Prozentualer Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke Woche 1 bis 25			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 6,84 [0,96; 48,77], 0,0549 Odds Ratio: 11,51 [0,84; 158,17], 0,0677 Risk Difference: 0,27 [0,10; 0,43], 0,0012	Risk Ratio: 4,39 [0,27; 72,53], 0,4454 Odds Ratio: 7,19 [0,25; 204,97], 0,2483 Risk Difference: 0,25 [0,07; 0,43], 0,0074	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 4,78 [0,61; 37,75], 0,1376	Risk Ratio: 3,07 [0,17; 54,49], 0,3015	

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Odds Ratio: 2,81 [0,11; 71,78], 0,5321 Risk Difference: 0,17 [-0,02; 0,36], 0,0757	Odds Ratio: 1,76 [0,04; 82,86], 0,7747 Risk Difference: 0,15 [-0,05; 0,36], 0,1481	
Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme- oder Krankenhausaufenthalt führten			
Donidalorsen monatlich	Rate Ratio: 0,09 [0,01; 0,57], 0,0108		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Rate Ratio: 0,05 [0,00; 1,58], 0,0900		
Angioedema Control Test			
Prozentsatz der Patienten, die auf Grundlage des AECT zu Woche 25 gut kontrolliert sind			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,38 [1,60; 3,55], < 0,0001 Odds Ratio: 11,37 [3,35; 38,61], 0,0001 Risk Difference: 0,50 [0,34; 0,66], < 0,0001		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 2,03 [1,33; 3,12], 0,0011 Odds Ratio: 4,96 [1,39; 17,71], 0,0137 Risk Difference: 0,38 [0,18; 0,57], 0,0001		
Veränderung des AECT gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: 5,61 (1,14) [3,34; 7,88], < 0,0001		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: 3,75 (1,3) [1,16; 6,34], 0,0051		
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AECT zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,38 [1,60; 3,55], < 0,0001 Odds Ratio: 11,37 [3,35; 38,61], 0,0001 Risk Difference: 0,50 [0,34; 0,66], < 0,0001		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,91 [1,24; 2,96], 0,0035 Odds Ratio: 4,00 [1,15; 13,86], 0,0287 Risk Difference: 0,33 [0,14; 0,53], 0,0008		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AECT zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,12 [0,04; 0,34], 0,0001 Odds Ratio: 0,08 [0,02; 0,43], 0,0031 Risk Difference: -0,32 [-0,47; -0,17], < 0,0001		-

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,12 [0,03; 0,49], 0,0032 Odds Ratio: 0,08 [0,01; 0,71], 0,0231 Risk Difference: -0,32 [-0,47; -0,17], < 0,0001		
Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-5L VAS			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des EQ-5D-5L VAS zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: 1,53 (3,54) [-5,53; 8,59], 0,6679	MWD: -10,47 [-27,73; 6,79], 0,2343 Hedges ´g: -0,27 [-0,71; 0,18]	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: 1,33 (4,08) [-6,79; 9,46], 0,7449	MWD: -10,67 [-28,39; 7,06], 0,2381 Hedges ´g: -0,32 [-0,87; 0,22]	
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des EQ-5D-5L VAS zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 6,50 [0,38; 110,43], 0,1953 Odds Ratio: NB [0,00; NB], 0,9946 Risk Difference: 0,12 [0,00; 0,24], 0,0452		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 4,79 [0,24; 94,53], 0,3031 Odds Ratio: NB [0,00; NB], 0,9948 Risk Difference: 0,08 [-0,05; 0,22], 0,2348		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des EQ-5D-5L VAS zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,73 [0,23; 2,33], 0,5996 Odds Ratio: 0,57 [0,14; 2,36], 0,4348 Risk Difference: -0,05 [-0,24; 0,14], 0,6157		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,48 [0,10; 2,35], 0,3643 Odds Ratio: 0,37 [0,06; 2,36], 0,2935 Risk Difference: -0,09 [-0,29; 0,10], 0,3479		
Patient Global Impression of Change			
Ergebnisse einer mindestens deutlichen Verbesserung des PGI-C gegenüber Baseline zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,99 [1,40; 6,37], 0,0047 Odds Ratio: 12,63 [3,40; 46,97], 0,0002 Risk Difference: 0,55 [0,31; 0,79], < 0,0001		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 2,78 [1,28; 6,06], 0,0100 Odds Ratio: 8,84 [2,11; 37,11], 0,0029 Risk Difference: 0,49 [0,22; 0,77], 0,0003		

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patient Global Impression of Severity			
Ergebnisse der Verbesserung des PGI-S um ≤ 2 Punkte zu Woche 25 gegenüber Baseline			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 10,15 [1,48; 69,58], 0,0183 Odds Ratio: 33,68 [3,11; 364,91], 0,0038 Risk Difference: 0,51 [0,32; 0,70], < 0,0001		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 5,40 [0,72; 40,66], 0,1016 Odds Ratio: 12,03 [1,00; 144,42], 0,0498 Risk Difference: 0,24 [0,02; 0,47], 0,0348		
Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mittels WPAI			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Frage zu der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: -0,83 (0,63) [-2,09; 0,43], 0,1920	MWD: -0,63 [-2,32; 1,06], 0,4632 Hedges 'g: -0,18 [-0,68; 0,32]	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: -0,17 (0,73) [-1,61; 1,28], 0,8194	MWD: 0,03 [-1,80; 1,87], 0,9713 Hedges 'g: 0,01 [-0,60; 0,62]	
Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite der Frage zu der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 1,47 [0,53; 4,03], 0,4574 Odds Ratio: 0,49 [0,00; NB], 1,0000 Risk Difference: 0,08 [-0,12; 0,29], 0,4208		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,43 [0,47; 4,41], 0,5283 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: 0,08 [-0,16; 0,32], 0,5206		
Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite der Frage zu der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 1,43 [0,47; 4,41], 0,5283 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: -0,10 [-0,23; 0,03], 0,1423		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,48 [0,05; 4,91], 0,5346 Odds Ratio: 0,54 [0,04; 6,58], 0,6258 Risk Difference: -0,05 [-0,19; 0,10], 0,5249		
Generalized Anxiety Disorder 7- Fragebogen			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des GAD-7-Fragebogens zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: -0,02 (1,12) [-2,24; 2,21], 0,9875		-
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: 0,39 (1,3) [-2,19; 2,98], 0,7628		

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des GAD-7 Fragebogens zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 1,96 [0,61; 6,22], 0,2563 Odds Ratio: 0,82 [0,11; 6,17], 0,8436 Risk Difference: 0,13 [-0,06; 0,32], 0,1858		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,91 [0,54; 6,72], 0,3116 Odds Ratio: 1,02 [0,12; 8,62], 0,9874 Risk Difference: 0,12 [-0,11; 0,35], 0,2881		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des GAD-7 Fragebogens zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,98 [0,19; 4,94], 0,9783 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: 0,00 [-0,15; 0,14], 0,9784		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,48 [0,05; 4,91], 0,5346 Odds Ratio: NB [NB; NB], NB Risk Difference: -0,05 [-0,19; 0,10], 0,5249		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Angioedema Quality of Life Questionnaire			
Gesamtscore			
Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: -18,56 (4,58) [-27,67; -9,45], 0,0001	MWD: -12,35 [-23,92; -0,79], 0,0363 Hedges 'g: -0,45 [-0,87; -0,02]	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: -13,65 (5,21) [-24,02; -3,29], 0,0105	MWD: -7,44 [-20,03; 5,14], 0,2462 Hedges 'g: -0,30 [-0,81; 0,21]	
Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 12,22 [2,75; 54,27], 0,0010 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 3,45 [0,83; 14,29], 0,0873 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923		
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,20 [1,07; 4,53], 0,0325 Odds Ratio: 5,58 [1,60; 19,53], 0,0071 Risk Difference: 0,33 [0,09; 0,56], 0,0063		-

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,91 [0,87; 4,20], 0,1060 Odds Ratio: 3,15 [0,82; 12,17], 0,0961 Risk Difference: 0,25 [-0,03; 0,53], 0,0773		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,17 [0,01; 3,93], 0,2666 Odds Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,9967 Risk Difference: -0,05 [-0,16; 0,05], 0,3116		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,96 [0,06; 14,37], 0,9743 Odds Ratio: 1,00 [0,05; 18,84], 1,0000 Risk Difference: 0,00 [-0,12; 0,12], 0,9744		
Domäne Angst/Scham			
Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: -23,91 (5,98) [-35,80; -12,03], 0,0001	MWD: -15,74 [-30,81; -0,68], 0,0405 Hedges 'g: -0,44 [-0,86; -0,01]	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: -20,14 (6,77) [-33,60; -6,68], 0,0038	MWD: -11,97 [-28,30; 4,37], 0,1510 Hedges 'g: -0,37 [-0,88; 0,14]	
Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 22,05 [3,82; 127,24], 0,0005 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 5,18 [1,07; 25,14], 0,0415 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923		
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,03 [1,06; 3,88], 0,0331 Odds Ratio: 6,17 [1,64; 23,20], 0,0070 Risk Difference: 0,33 [0,09; 0,57], 0,0076		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,64 [0,79; 3,39], 0,1819 Odds Ratio: 3,26 [0,79; 13,42], 0,1018 Risk Difference: 0,20 [-0,08; 0,49], 0,1572		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,07 [0,00; 1,33], 0,0766		-

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Odds Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,994 Risk Difference: -0,14 [-0,29; 0,01], 0,0645		
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,32 [0,04; 2,84], 0,3055 Odds Ratio: 0,67 [0,02; 19,59], 0,8185 Risk Difference: -0,09 [-0,26; 0,07], 0,2724		
Domäne Ernährung			
Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: -15,65 (4,65) [-24,90; -6,39], 0,0012	MWD: -12,67 [-25,37; 0,03], 0,0506 Hedges 'g: -0,42 [-0,84; 0,01]	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: -10,73 (5,3) [-21,27; -0,19], 0,0461	MWD: -7,75 [-21,41; 5,91], 0,2663 Hedges 'g: -0,29 [-0,80; 0,23]	
Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 9,23 [2,50; 34,11], 0,0009 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 5,83 [0,86; 39,45], 0,0709 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923		
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,25 [0,99; 5,12], 0,0532 Odds Ratio: 5,17 [1,40; 19,07], 0,0137 Risk Difference: 0,28 [0,06; 0,51], 0,0147		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,91 [0,78; 4,71], 0,1580 Odds Ratio: 3,04 [0,67; 13,80], 0,1488 Risk Difference: 0,21 [-0,06; 0,48], 0,1288		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,49 [0,03; 7,46], 0,6067 Odds Ratio: 0,47 [0,02; 11,18], 0,6404 Risk Difference: -0,02 [-0,12; 0,07], 0,6392		-

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,91 [0,19; 19,63], 0,5850 Odds Ratio: 1,60 [0,07; 35,40], 0,7670 Risk Difference: 0,04, [-0,10; 0,19], 0,5731		
Domäne Fatigue/Stimmung			
Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: -8,07 (5,51) [-19,04; 2,89], 0,1469	MWD: -5,44 [-19,42; 8,54], 0,4456 Hedges 'g: -0,16 [-0,58; 0,26]	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: -3,62 (6,21) [-15,98; 8,74], 0,5613	MWD: -0,99 [-16,09; 14,11], 0,8974 Hedges 'g: -0,03 [-0,54; 0,48]	
Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 7,31 [1,85; 28,80], 0,0045 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 2,48 [0,62; 9,90], 0,1973 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923		
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 1,56 [0,66; 3,72], 0,3106 Odds Ratio: 1,49 [0,43; 5,15], 0,5293 Risk Difference: 0,13 [-0,10; 0,35], 0,2619		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,53 [0,59; 3,97], 0,3811 Odds Ratio: 1,37 [0,31; 6,08], 0,6767 Risk Difference: 0,12 [-0,14; 0,38], 0,3668		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,49 [0,07; 3,24], 0,4586 Odds Ratio: 32,03 [0,01; 196646,81], 0,4360 Risk Difference: -0,05 [-0,18; 0,09], 0,4979		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,43 [0,26; 7,78], 0,6756 Odds Ratio: 1182,31 [0,04; 897447,84], 0,2301 Risk Difference: 0,04 [-0,14; 0,22], 0,6715		

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotrastat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Domäne Funktion			
Veränderung im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25			
Donidalorsen monatlich	LSMD: -24,46 (6,01) [-36,42; -12,51], 0,0001	MWD: -14,82 [-29,76; 0,12], 0,0518 Hedges 'g: -0,41 [-0,84; 0,01]	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	LSMD: -16,08 (6,87) [-29,76; -2,41], 0,0218	MWD: -6,44 [-22,79; 9,91], 0,4399 Hedges 'g: -0,20 [-0,71; 0,31]	
Patienten bei denen eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im AE-QoL Fragebogen zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 2,01 [1,19; 3,38], 0,0085 Odds Ratio: 12,18 [2,83; 52,44], 0,0008 Risk Difference: 0,41 [0,18; 0,65], 0,0005		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,59 [0,89; 2,86], 0,1177 Odds Ratio: 3,08 [0,82; 11,56], 0,0947 Risk Difference: 0,24 [-0,04; 0,53], 0,0923		
Patienten bei denen eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 1,47 [0,89; 2,42], 0,1350 Odds Ratio: 3,88 [1,10; 13,70], 0,0355 Risk Difference: 0,21 [-0,04; 0,46], 0,0957		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 1,15 [0,63; 2,10], 0,6536 Odds Ratio: 1,30 [0,37; 4,57], 0,6873 Risk Difference: 0,07 [-0,22; 0,36], 0,6514		
Patienten bei denen eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite des AE-QoL zu Woche 25 aufgetreten ist			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,10 [0,01; 2,00], 0,1318 Odds Ratio: 0,00 [0,00; NB], 0,9947 Risk Difference: -0,10 [-0,23; 0,03], 0,1423		-
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,96 [0,15; 6,21], 0,9629 Odds Ratio: 0,90 [0,11; 7,61], 0,9228 Risk Difference: 0,00 [-0,17; 0,16], 0,9629		
Sicherheit			
Jegliche UE			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,90 [0,69; 1,17], 0,4168 Odds Ratio: 0,61 [0,17; 2,17], 0,4469	Risk Ratio: 0,84 [0,61; 1,15], 0,2678 Odds Ratio: 0,37 [0,07; 1,99], 0,2465	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Studie OASIS-HAE Donidalorsen - Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich ¹ Donidalorsen - Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risk Difference: -0,08 [-0,29; 0,12], 0,4208	Risk Difference: -0,14 [-0,39; 0,10], 0,2552	
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,74 [0,51; 1,09], 0,1295 Odds Ratio: 0,35 [0,09; 1,36], 0,1284 Risk Difference: -0,21 [-0,47; 0,05], 0,1093	Risk Ratio: 0,70 [0,46; 1,06], 0,0881 Odds Ratio: 0,21 [0,04; 1,21], 0,0812 Risk Difference: -0,27 [-0,56; 0,02], 0,0706	
Schwere UE			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,24 [0,02; 2,55], 0,2391 Odds Ratio: 0,23[0,02; 2,65], 0,2374 Risk Difference: -0,07 [-0,20; 0,06], 0,2915	Risk Ratio: 0,94 [0,05; 18,22], 0,9675 Odds Ratio: 0,99 [0,05; 20,90], 0,9939 Risk Difference: -0,15 [-0,31; 0,02], 0,0778	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,96 [0,15; 6,21], 0,9629 Odds Ratio: 0,95 [0,12; 7,42], 0,9629 Risk Difference: 0,00 [-0,17; 0,16], 0,9629	Risk Ratio: 3,68 [0,27; 49,76], 0,3270 Odds Ratio: 4,14 [0,27; 63,91], 0,3088 Risk Difference: -0,08 [-0,28; 0,11], 0,4030	
SUE			
Donidalorsen monatlich	Risk Ratio: 0,17 [0,01; 3,93], 0,2666 Odds Ratio: 0,16 [0,01; 4,03], 0,2638 Risk Difference: -0,05 [-0,13; 0,04], 0,3061	Risk Ratio: 1,20 [0,02; 91,20], 0,9345 Odds Ratio: 1,22 [0,01; 103,33], 0,9297 Risk Difference: 0,03 [-0,10; 0,16], 0,6503	Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 0,32 [0,01; 7,45], 0,4775 Odds Ratio: 0,30 [0,01; 7,89], 0,4744 Risk Difference: -0,05 [-0,13; 0,04], 0,3061	Risk Ratio: 2,30 [0,03; 173,27], 0,7060 Odds Ratio: 2,36 [0,03; 201,84], 0,7045 Risk Difference: 0,03 [-0,10; 0,16], 0,6503	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten			
Donidalorsen monatlich	Es traten keine Ereignisse auf.		Zusatznutzen nicht belegt
Donidalorsen alle 2 Monate	Risk Ratio: 2,88 [0,12; 67,03], 0,5110 Odds Ratio: 3,00 [0,12; 77,64], 0,5081 Risk Difference: 0,04 [-0,04; 0,13], 0,3066	Risk Ratio: 5,04 [0,12; 217,72], 0,3996 Odds Ratio: 5,36 [0,11; 267,43], 0,4000 Risk Difference: -0,02 [-0,18; 0,14], 0,8108	
1: Der indirekte Vergleich nach Bucher basiert auf den Studien OASIS-HAE (Donidalorsen vs. Placebo) sowie der Meta-Analyse der Studien APeX 2 und APeX-J (Berotralstat vs. Placebo).			

Literaturverzeichnis

1. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*; 28(1):16–29.
2. Banerji A (2013): The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 111(5):329–36.
3. Maurer M, Aygoren-Pursun E, Banerji A, Bernstein JA, Balle Boysen H, Busse PJ, et al. (2021): Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol*; 148(6):1526–32.
4. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961–90.
5. Magerl M, Martinez-Saguer I, Schauf L, Pohl S, Brendel K (2024): The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Frontiers in Medicine*; 10:1274397.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Mündliche Anhörung des G-BA zu Berotralstat. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-705/2021-10-25_Wortprotokoll_Berotralstat_D-695.pdf.
7. BioCryst Ireland Limited (2021): Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. CSL Behring GmbH (2018): Berinert 2000/3000; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. CSL Behring GmbH (2025): ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Takeda GmbH (2018): TAKHZYRO® 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: April 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Lumry WR, Tachdjian R, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, et al. (2026): Donidalorsen for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks: Results from the OASISplus Open-Label Extension Cohort at Year 1. *J Asthma Allergy*; 19:592079.
12. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Banerji A, Perego F, et al. (2025): Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 13(9):2381–9.e3.
13. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Lumry WR, Wedner HJ, et al. (2026): Switching Long-Term Prophylaxis to Donidalorsen for Hereditary Angioedema: 1-Year OASISplus Results. *Allergy*; n/a(n/a)
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-312 - VERTRAULICH.

15. Ionis Pharmaceutical Inc. (2022): Questionnaire: Patient Global Impression Change (PGIC) [Personenbezogene Daten wurden entfernt].
16. Ionis Pharmaceutical Inc. (2022): Questionnaire: Patient Global Impression Severity (PGIS) [Personenbezogene Daten wurden entfernt].

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	22.06.2026
Stellungnahme zu	Donidalorsen/Dawnzera
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG</i> <i>Potsdamer Str. 125</i> <i>10783 Berlin</i> <i>Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Otsuka Pharma GmbH (nachfolgend Otsuka) und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Donidalorsen zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zur Kenntnis genommen (1). Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel TAKHZYRO® (Lanadelumab), welches bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) zugelassen ist (2). Somit ergibt sich zwischen den Indikationsgebieten von Donidalorsen und Lanadelumab eine Schnittmenge (3). Gemäß dem 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt. Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Donidalorsen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.43, Z. 9 ff.	Anmerkung: Das IQWiG zieht in seiner vorliegenden Nutzenbewertung für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den AE-QoL (<i>Angioedema-Quality-of-Life</i>) als valides Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen – jedoch nicht bei jugendlichen – Patientinnen und Patienten mit HAE heran. Hierfür berücksichtigt das IQWiG für den AE-QoL-Gesamtscore allerdings lediglich die stetigen Analysen und ignoriert die therapeutischen Effekte der ebenfalls vorliegenden Responderanalysen (4). Vorgeschlagene Änderung: In seinen Allgemeinen Methoden, Version 8.0, führt das IQWiG selbst aus, dass bei Vorliegen von stetigen Analysen und Responderanalysen, präspezifizierte Responderanalysen grundsätzlich zu präferieren sind (5). Das IQWiG stützt sich zwar bei dieser Einschätzung auf eine selbst definierte Responderschwelle, deren Ableitung bzw. Werte nicht auf einer systematischen Recherche und Evidenzsyn-	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.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	these basieren, dennoch ist für den AE-QoL-Gesamtscore eine validierte und klinisch etablierte Responderschwelle von 6 Punkten verfügbar, die auch schon durch den G-BA in früheren Nutzenbewertungen in der vorliegenden Indikation Berücksichtigung fand (6). Aus Sicht von Takeda ist daher die Berücksichtigung der Responderanalyse mit der validierten und klinisch etablierten Responderschwelle von 6 Punkten für den AE-QoL-Gesamtscore im vorliegenden Verfahren angezeigt.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Donidalorsen (hereditäres Angioödem) - Dossierbewertung. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026;A26-15.
2. Takeda GmbH. Fachinformation TAKHZYRO® 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen [Stand: April 2025]. 2025.
3. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation Dawnzera 80 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: Januar 2026]. 2026.
4. Otsuka Pharma GmbH. Donidalorsen (Dawnzera®) Modul 4A. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. 2025;Version 8.0.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lanadelumab. 2019;BANz AT 27.08.2019 B6.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Jens Greve, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Datum	21. Juni 2026
Stellungnahme zu	Donidalorsen / Dawnzera®
Stellungnahme von	<i>Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einordnung des IQWiG-Ergebnisses Aus ärztlich-klinischer Sicht ist die IQWiG-Schlussfolgerung eines Anhaltspunkts für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Donidalorsen nachvollziehbar und sollte im G-BA-Beschluss bestätigt werden. Die signifikante Reduktion der monatlichen HAE-Attackenrate ist bei einer seltenen, unvorhersehbaren und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung von hoher klinischer Relevanz. Dies gilt auch dann, wenn für einzelne weitere Endpunkte, insbesondere Attackenfreiheit und AE-QoL im indirekten Vergleich, formal kein Zusatznutzen abgeleitet wurde.	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.
Krankheitslast und Patient:innenrelevanz HAE ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Krankheitslast ergibt sich nicht allein aus der Anzahl akuter Attacken, sondern auch aus Unvorhersehbarkeit, Angst vor laryngealen Attacken, abdominellen Schmerzattacken, Einschränkungen von Schule, Beruf, Reisen, sozialer Teilhabe und Familienleben. Eine verlässliche Langzeitprophylaxe verfolgt deshalb nicht nur das Ziel der Attackenreduktion, sondern auch das Ziel eines planbareren und möglichst normalen Alltags.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Bedeutung der monatlichen Attackenrate Die monatliche HAE-Attackenrate ist ein geeigneter und unmittelbar patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt. Im klinischen Alltag können bereits wenige Attacken pro Jahr erhebliche Konsequenzen haben, insbesondere bei laryngealen Attacken, schweren abdominellen	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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Attacken, beruflicher Verantwortung, Schulbesuch, Reisen oder eingeschränktem Zugang zu Notfallversorgung. Die im IQWiG-Bericht dargestellte Reduktion der Attackenrate stützt daher die Einstufung des Zusatznutzens klinisch deutlich.	monatlichen Rate von HAE-Attacken sowie die Attackenfreiheit herangezogen.
Individualisierte Therapieentscheidung Trotz vorhandener Prophylaxeoptionen besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an zusätzlichen wirksamen, gut verträglichen und alltags-tauglichen Langzeitprophylaxen. In der spezialisierten Versorgung unterscheiden sich Patientinnen und Patienten hinsichtlich Attackenmuster, Schweregrad, Triggern, Komorbiditäten, Therapiezielen, Injektionsakzeptanz, Adhärenz und Präferenzen. Donidalorsen erweitert die therapeutische Auswahl und kann insbesondere für Patientinnen und Patienten relevant sein, bei denen vorhandene Optionen nicht ausreichend wirksam, nicht gut verträglich oder im Alltag schwer umsetzbar sind.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Seltene Erkrankung und Evidenzbewertung Bei HAE sind direkte Head-to-Head-Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, heterogener Attackenfrequenzen und ethischer Limitationen oft schwer durchführbar. Der adjustierte indirekte Vergleich über Placebo ist methodisch nicht gleichwertig mit einer direkten Vergleichsstudie; gleichwohl ist seine Berücksichtigung in dieser Indikation sachgerecht, wenn Studienpopulationen, Studiendesign und Endpunkterfassung hinreichend vergleichbar sind. Die vom IQWiG benannte geringe Ergebnissicherheit sollte daher nicht zu einer Unterschätzung der klinischen Relevanz des beobachteten Effektes führen.	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. 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Patientenperspektive Im IQWiG-Bericht gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen oder Patientenorganisationen ein. Aus klinischer Sicht ist dies bedauerlich, da die Alltagslast des HAE, die Erwartungsangst vor Attacken, die Belastung durch Notfallmedikation und die Bedeutung langer stabiler Intervalle ohne Attacke nur unvollständig durch formale Endpunkte abgebildet werden. Diese Aspekte sollten im Stellungnahmeverfahren und in der mündlichen Anhörung zusätzlich gewürdigt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7-I.13 Zeilen nicht ausgew iesen	Zusatznutzen insgesamt Anmerkung: Die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen beträchtlichen Zusatznutzen ist aus klinischer Sicht plausibel. Der positive Effekt beruht im Wesentlichen auf der Reduktion der monatlichen HAE-Attackenrate im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Berotralstat. Dies ist in der Versorgung hoch relevant, weil jede vermiedene Attacke potenziell Schmerzen, Funktionsverlust, Arbeits-/Schulfehlzeiten, Notfallkontakte und Angst reduziert. Vorgeschlagene Änderung: Im Beschluss sollte der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt werden. Ergänzend sollte in den Tragenden Gründen ausgeführt werden, dass die Reduktion der Attackenrate bei HAE einen patientenrelevanten Morbiditätsvorteil darstellt.	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7-I.8; I.14 Zeilen nicht ausgew iesen	Zweckmäßige Vergleichstherapie / Wahl von Berotralstat Anmerkung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst C1-Esterase-Inhibitor, Lanadelumab oder Berotralstat. Der indirekte Vergleich wurde gegenüber Berotralstat geführt. Dies ist formal akzeptabel, bildet aber nur einen Teil der realen deutschen Versorgung ab, in der parenterale Prophylaxen und orale Optionen nach individueller Situation eingesetzt werden. Vorgeschlagene Änderung: In den Tragenden Gründen sollte transparent gemacht werden, dass die Bewertung auf dem Vergleich gegenüber Berotralstat beruht und daraus keine Aussage über eine Überlegenheit oder Unterlegenheit gegenüber allen anderen Prophylaxeoptionen abgeleitet werden kann.	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 Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.31- I.36 Zeilen nicht ausgew iesen	Ähnlichkeit der Studien / indirekter Vergleich Anmerkung: Das IQWiG bewertet Studiendesign, Populationen und Begleitbehandlung als hinreichend ähnlich und das Verzerrungspotenzial als niedrig. Gleichzeitig ist die Ergebnissicherheit wegen fehlender direkter Vergleichsstudie begrenzt. Diese methodische Einordnung ist nachvollziehbar. Bei einer seltenen Erkrankung wie HAE sollte jedoch berücksichtigt werden, dass große direkte Head-to-Head-Studien nur eingeschränkt realistisch sind. Vorgeschlagene Änderung: Die geringe Ergebnissicherheit sollte als methodische Limitation benannt werden, ohne den beobachteten patientenrelevanten Morbiditätsvorteil klinisch zu relativieren.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Donidalorsen 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. 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.38- I.41 Zeilen nicht ausgew iesen	Endpunkt HAE-Attacken Anmerkung: Die Entscheidung, sowohl die monatliche Attackenrate als auch Attackenfreiheit als Operationalisierungen des Endpunkts HAE-Attacken heranzuziehen, ist sachgerecht. Alle HAE-Attacken sind patientenrelevant. Auch nicht-laryngeale Attacken können durch Schmerzen, sichtbare Schwellungen, abdominale Symptomatik oder Funktionsbeeinträchtigung erhebliche Belastung verursachen. Laryngeale Attacken sind selten, aber potenziell lebensbedrohlich und prägen die Erwartungsangst vieler Patientinnen und Patienten. Vorgeschlagene Änderung: Die patientenrelevante Bedeutung der Reduktion aller bestätigten HAE-Attacken sollte im Beschluss ausdrücklich gewürdigt werden; eine Fokussierung ausschließlich auf Attackenfreiheit würde die klinische Realität unvollständig abbilden.	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.48- I.49 Zeilen nicht ausgew iesen	Monatliche HAE-Attackenrate Anmerkung: In OASIS-HAE betrug die mittlere monatliche Rate bestätigter HAE-Attacken unter Donidalorsen 0,44 gegenüber 2,26 unter Placebo. Im indirekten Vergleich Donidalorsen versus Berotralstat ergab sich ein Ratenverhältnis von 0,36 [95 %-KI 0,19; 0,69], $p = 0,002$. Dieser Effekt ist klinisch relevant, da die Frequenzreduktion unmittelbar zu weniger Akuttherapiebedarf, weniger Einschränkungen und höherer Sicherheit im Alltag führen kann. Vorgeschlagene Änderung: Der Effekt auf die monatliche HAE-Attackenrate sollte als tragender patientenrelevanter Morbiditätsvorteil für die Bewertung des Zusatznutzens hervorgehoben werden.	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.
I.48- I.49 Zeilen nicht	Attackenfreiheit Anmerkung: Für Attackenfreiheit zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied, obwohl der Anteil attackenfreier Pa-	Für Donidalorsen wird ein Vorteil in der Reduktion der monatlichen Rate der HAE-Attacken festgestellt. Es liegen keine Vorteile in

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausgewiesen	tientinnen und Patienten in OASIS-HAE numerisch höher war als unter Placebo. Aus klinischer Sicht bleibt Attackenfreiheit das optimale Therapieziel, eine statistisch nicht signifikante Differenz in diesem Endpunkt sollte aber nicht die Bedeutung einer ausgeprägten Reduktion der Attackenrate mindern. Bei HAE können einzelne verbleibende Attacken trotz deutlicher Verbesserung auftreten; dies schließt einen erheblichen Nutzen im Alltag nicht aus. Vorgeschlagene Änderung: Die Tragenden Gründe sollten klarstellen, dass fehlende Signifikanz der Attackenfreiheit den Morbiditätsvorteil in der Attackenrate nicht aufhebt.	weiteren Morbiditätsendpunkten, wie dem allgemeinen Gesundheitszustand oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.
I.52-I.57 Zeilen nicht ausgewiesen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität / AE-QoL Anmerkung: Für den AE-QoL-Gesamtscore zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Donidalorsen, der nach IQWiG-Methodik wegen der SMD-Betrachtung formal nicht als relevanter Zusatznutzen gewertet wurde. Aus klinischer Perspektive ist dennoch bemerkenswert, dass die Richtung des Effekts mit der Attackenreduk-	In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem krankheitsspezifischen Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL) Fragebogen ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berostralstat.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tion konsistent ist. Gerade bei HAE hängen Lebensqualität, Angst, Planbarkeit und soziale Teilhabe eng mit Attackenlast und Kontrollgefühl zusammen. Vorgeschlagene Änderung: Die Verbesserung im AE-QoL sollte im Beschluss nicht als eigenständiger Zusatznutzen, aber als unterstützender, konsistenter patientenberichteter Befund zur Morbiditätsverbesserung beschrieben werden.	
I.50- I.51; I.57- I.58 Zeilen nicht ausgew iesen	Sicherheit / unerwünschte Ereignisse Anmerkung: In den eingeschlossenen Studien traten keine Todesfälle auf. Für SUEs ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donidalorsen und Berotralstat; Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in OASIS-HAE nicht auf. Dies spricht im Rahmen der verfügbaren Daten für ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil, wobei die begrenzte Fallzahl und Studiendauer bei einer seltenen Erkrankung zu berücksichtigen sind.	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Im Beschluss sollte festgehalten werden, dass aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen höheren Schaden gegenüber Berotralstat abgeleitet wurde.	
I.23- I.24; I.35 Zeilen nicht ausgew iesen	Dosierungsintervall und Alltagstauglichkeit Anmerkung: Donidalorsen wurde in der bewertungsrelevanten OASIS-HAE-Kohorte monatlich angewendet; gemäß Fachinformation kann bei guter Kontrolle eine Anwendung alle 2 Monate in Betracht gezogen werden. Das Dosierungsintervall ist aus klinischer Sicht für Adhärenz, Injektionsbelastung, Reiseplanung und Akzeptanz relevant, wird in der IQWiG-Bewertung aber nur begrenzt als patientenrelevanter Vorteil abgebildet. Vorgeschlagene Änderung: Die Tragenden Gründe sollten ergänzend berücksichtigen, dass ein alltagstaugliches, weniger häufiges Applikationsschema für geeignete Patientinnen und Patienten die Umsetzbarkeit der Langzeitpro-	Der Interventionsarm mit einem Dosierungsintervall von allen 2 Monaten entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jens Greve

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	phylaxe verbessern kann. Aussagen hierzu sollten jedoch nicht über die vorliegenden Daten hinausgehen.	
I.4; I.1-I.2 Zeilen nicht ausgewiesen	Fehlende Betroffenenrückmeldung Anmerkung: Im IQWiG-Bericht gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen ein. Gerade bei HAE sind Patient:innenperspektiven wichtig, weil die Erkrankung durch Erwartungsangst, kurzfristige Planänderungen, berufliche und schulische Einschränkungen, Sorge vor laryngealen Attacken und Belastung durch Notfallversorgung geprägt ist. Vorgeschlagene Änderung: Im weiteren Verfahren sollte die Patientenperspektive, soweit verfügbar, aktiv einbezogen und in der Anhörung gezielt adressiert werden.	Die Patientenvertretung hat den Beschluss im Plenum am 20. August 2026 mitgetragen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Donidalorsen (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A26-15, Version 1.0, Stand 28.05.2026. IQWiG-Berichte Nr. 2255. DOI: 10.60584/A26-15.
2. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(1):21-31. doi:10.1056/NEJMoa2402478.
3. 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. doi:10.1111/all.15214.
4. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. S1-Leitlinie Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. AWMF-Registernummer 061-029. 2019.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(6):683-691. doi:10.1016/S0895-4356(97)00049

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Donidalorsen
Stellungnahme von	Charité - Universitätsmedizin Berlin Institute of Allergology

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V des IQWiG zu Donidalorsen (Version: 1.0 Stand: 28.05.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2255) ist höchst lesenswert und in gewohnt hoher Qualität. Aus Sicht des Praktikers allerdings ist die Nicht-Berücksichtigung der 8-Wochen Gruppe in dieser Bewertung bedauerlich. Es ist gerade die Flexibilität in der Dosierung, die im realen Leben die Individualisierung der Therapie ermöglicht. In der Praxis werden die Patienten nicht einer Behandlungsgruppe zugeteilt, sondern werden nach Ihrem individuellen Ansprechen nach und nach auf die bestmögliche Therapie (vollständiges Ansprechen bei niedrigste Dosierung) eingestellt. Bei dem als Vergleichstherapie herangezogenen Berotralstat sowie dem kürzlich zugelassenen Garadacimab ist nur eine Dosierung möglich, was eine Individualisierung der Therapie erschwert. Am ehesten lässt sich der Vorteil einer individuellen Dosierung am Beispiel Lanadelumab erläutern. Dieser monoklonale Antikörper gegen Kallikrein hat den klinischen Studien eine höhere Ansprechrate in der Gruppe der Dosierung 300 mg alle zwei Wochen erreicht als in der Gruppe 300 mg alle 4 Wochen. Vollkommen attackenfrei waren in der höherdosierten ersten Gruppe 44,4%, in der zweiten 31% (Banerji A et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121). Da die aktuellen Leitlinien der Attackenfreiheit einen hohen Stellenwert einräumen, müsste man nun annehmen, dass in der Routine deutlich mehr Patienten auf der höheren Dosierung eingestellt seien als auf der niedrigeren. Das Gegenteil ist der Fall: In Deutschland verwenden nach dreijähriger Behandlungsdauer nur noch 20% der Patienten mit Lanadelumab das höher dosierte 2-Wochen Intervall, weitere 10% ein 3-Wochen Intervall und 40% wenden ein 4-Wochen Intervall an. Weitere Patienten nutzen (off Label) sogar längere	Der Interventionsarm mit einem Dosierungsintervall von allen 2 Monaten entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Intervalle (Magerl M. et al., Real-World Effectiveness of Lanadelumab in Hereditary Angioedema: Multicountry INTEGRATED Observational Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Feb;13(2):378-387.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.12.008. Epub 2024 Dec 17.). In der Praxis zeigen Patienten mit längeren Injektionsintervallen ein unvermindertes Ansprechen (gleiche oder bessere Lebensqualität bei gleicher oder besserer Krankheitskontrolle, Buttgereit T et al., Observations on quality of life and disease control in patients with hereditary angioedema. Skin Health Dis. 2025 Jul 25;5(5):368-371.). Darüber hinaus sinkt durch die Individualisierung die Belastung durch die Therapie selbst , ganz zu schweigen von den dadurch verwirklichtbaren wirtschaftlichen Vorteilen. Analog dazu sehe ich ein ganz erhebliches Potenzial bei der achtwöchigen Dosierung von Donidalorsen. Dass das 4-wöchige Intervall in den klinischen Studien überlegen abschneidet, ist nicht gleichbedeutend mit einem Therapieversagen der Gruppe mit dem 8-wöchigen Intervall. Was in einer klinischen Studie einen Selektionsbias darstellen würde, ist in der klinischen Praxis die Grundlage der Individualisierung der Therapie. Es wäre aus meiner Sicht höchst wünschenswert, die Daten der 8-wöchigen Behandlungsgruppe bei der Beurteilung nicht unbeachtet zu lassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteres D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773. Erratum in: *JAMA*. 2019 Apr 23;321(16):1636. doi: 10.1001/jama.2019.4254. PMID: 30480729; PMCID: PMC6583584.

Magerl M, Bouillet L, Martinez-Saguer I, Gavini F, Bent-Ennakhil N, Sayegh L, Andresen I. Real-World Effectiveness of Lanadelumab in Hereditary Angioedema: Multicountry INTEGRATED Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 Feb;13(2):378-387.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.12.008. Epub 2024 Dec 17. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 Apr;13(4):954. doi: 10.1016/j.jaip.2025.02.003. PMID: 39701274.

Buttgereit T, Gutsche A, Magerl M. Observations on quality of life and disease control in patients with hereditary angioedema. *Skin Health Dis*. 2025 Jul 25;5(5):368-371. doi: 10.1093/skinhd/vzaf055. PMID: 41035838; PMCID: PMC12480732.

5.5 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Donidalorsen / Dawnzera
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die Nutzenbewertung D-128 des IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Donidalorsen zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Als zVT wurde vorläufig eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren, Lanadelumab oder Berotralstat festgelegt. Die finale Festlegung zVT erfolgt mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Seit Februar 2025 steht mit dem von CSL Behring vertriebenen Arzneimittel Garadacimab (Andembry) eine weitere Therapieoption als Erstlinientherapie in der bewertungsrelevanten Indikation zur Verfügung (1) (2) (3). Für Garadacimab wurde im Vergleich zur oben genannten zVT ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Zentrales Therapieziel bei HAE ist die möglichst vollständige Vermeidung von Attacken, da diese die klinisch relevanteste Manifestation der Erkrankung darstellen. Dieses Ziel spiegelt sich primär in der Bewertung patientenrelevanter Endpunkte wie Attackenrate und Attackenfreiheit wider. Vor diesem Hintergrund nehmen wir zu den folgenden Punkten Stellung: 1. Einordnung der klinischen Daten von Donidalorsen hinsichtlich des zentralen Therapieziels bei HAE in Abhängigkeit vom Dosisintervall	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
2. Einordnung der klinischen Daten von Donidalorsen gegenüber Garadacimab, als potenzielle zusätzliche zVT im Bewertungsverfahren																	
1. Einordnung der klinischen Daten von Donidalorsen hinsichtlich des zentralen Therapieziels bei HAE in Abhängigkeit vom Dosisintervall In der pivotalen klinischen Studie von Donidalorsen wurden zwei Interventionsarme definiert und untersucht: die vierwöchige Gabe und die achtwöchige Gabe von jeweils 80 mg Donidalorsen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren 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 Donidalorsen mindestens 3 Monate lang gut kontrolliert (z.B. ohne Attacken) ist (4). Im Nutzendossier werden beiden Dosierschemata sowohl bei der Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens als auch bei der Berechnung der Therapiekosten herangezogen. In der Studie zeigten sich deutliche und über die Endpunkte hinweg konsistent Unterschiede bei der Wirksamkeit. So konnten insbesondere die Anzahl der Attacken unter der vierwöchigen Gabe weniger deutlich reduziert werden als unter der achtwöchigen Gabe. Das zentrale	Der Interventionsarm mit einem Dosierungsintervall von allen 2 Monaten entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Behandlungsmodus</th><th>Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr</th></tr><tr><td colspan="3">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td>Donidalorsen</td><td>1 x alle 30,4 Tage, ab Monat 4</td><td rowspan="3">7,5 – 12,0</td></tr><tr><td>Jahr 1</td><td>1 x alle 30,4 Tage oder 1 x alle 60,8 Tage</td></tr><tr><td>Folgejahre</td><td>1 x alle 30,4 Tage oder 1 x alle 60,8 Tage</td></tr><tr><td></td><td></td><td>6,0 – 12,0</td></tr></table>	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Zu bewertendes Arzneimittel			Donidalorsen	1 x alle 30,4 Tage, ab Monat 4	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
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr															
Zu bewertendes Arzneimittel																	
Donidalorsen	1 x alle 30,4 Tage, ab Monat 4	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															

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieziel im Indikationsgebiet lässt sich demnach bei Ausweitung des Dosisintervalls nur eingeschränkt erreichen. Zudem konnte im Dosierschema „Gabe alle zwei Monate“ für keinen der untersuchten Endpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil im durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich festgestellt werden. Da der indirekte Vergleich die alleinige Basis für die Bewertung des Zusatznutzens ist, kann aus Sicht von CSL Behring kein Zusatznutzen für die Behandlung mit einem gestreckten Dosisintervall von einmal alle 2 Monate abgeleitet werden. Zudem führt die Berücksichtigung eines verlängerten Dosierungsintervalls in der Kostenbetrachtung ohne gleichzeitige angemessene Berücksichtigung der reduzierten Wirksamkeit zu einer verzerrten Darstellung des therapeutischen Nutzens im Verhältnis zu den Kosten. Vor diesem Hintergrund ist festzuhalten: • Eine Verlängerung des Dosierungsintervalls führt zu einer Reduktion der Wirksamkeit, wodurch das primäre Therapieziel der Krankheitskontrolle nur eingeschränkt erreicht werden kann • Eine Kostenbewertung unter Annahme verlängerter Intervalle ohne Berücksichtigung der reduzierten Wirksamkeit ist methodisch nicht sachgerecht	

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einordnung der klinischen Daten von Donidalorsen gegenüber Garadacimab, als potenzielle zusätzliche zVT im Bewertungsverfahren Für den Vergleich von Garadacimab und Donidalorsen liegen keine direktvergleichenden Studien, aber ein indirekter Vergleich als MAIC-Analyse (Matching-adjusted indirect comparison) vor (5). In der Hauptanalyse der MAIC-Analyse ist die Behandlung mit Garadacimab mit einer statistisch signifikanten Verringerung der zeitnormalisierten Anzahl mittelschwerer und/oder schwerer HAE-Attacken im Vergleich zu Donidalorsen alle vier Wochen assoziiert (Ratenverhältnis: 0,18; 95%-Konfidenzintervall 0,06, 0,60). Die Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu bleiben, war bei den Patienten statistisch signifikant doppelt so hoch (Hazard-Ratio: 2,21; 1,02, 4,79). Im Vergleich zu Donidalorsen alle acht Wochen weist Garadacimab statistisch signifikante Reduktionen sowohl der zeitnormalisierten Anzahl von HAE-Attacken (Ratenverhältnis: 0,21; 0,08, 0,54) als auch der zeitnormalisierten Anzahl moderater und/oder schwerer HAE-Attacken (Ratenverhältnis: 0,09; 0,03, 0,26) auf. Zudem war die Wahrscheinlichkeit, anfallfrei zu bleiben, bei den Patienten statistisch signifikant dreimal so hoch (Hazard Ratio: 3,02; 1,04, 8,79). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Donidalorsen zu einem verbesserten therapeutischen Nutzen in der Langzeitprophylaxe bei HAE führen kann. Die Verbesse-	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.

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zung zeigte sich noch deutlicher im Vergleich zur Behandlung mit Donidalorsen alle acht Wochen. Eine weitere wichtige Differenzierung zwischen beiden Wirkstoffen ist die Zeit von der ersten Dosis bis zum Erreichen der vollen Wirkung. Ausgehend von den klinischen Daten wird nach der ersten Dosis von Donidalorsen die maximale Wirkung nach einem Monat erwartet. Vor diesem Hintergrund ist gemäß Fachinformation bei Umstellungen von anderen Arzneimitteln zur HAE-Prophylaxe eine überlappende Therapie mit der Vormedikation notwendig (4). Der erwartete Zeitverzug bis zur maximalen Wirkung wurde in der OASIS-HAE Studie berücksichtigt: die sekundären Endpunkte, wie der Anteil der Patienten mit einer vollständigen Attackenfreiheit, wurden erst ab Woche 5 gemessen. Somit liegt für diese Endpunkte bei der Gegenüberstellung z.B. mit Garadacimab eine Verzerrung zugunsten von Donidalorsen vor, da frühe Attacken nicht in die Endpunktauswertung einfließen. Unter Garadacimab setzt die volle Wirksamkeit ab der ersten Gabe in Woche 1 ein, weshalb Attacken in der pivotalen Studie bereits ab Behandlungsbeginn erfasst wurden (6).	

Literaturverzeichnis

1. *The International/Canadian hereditary angioedema guideline.* **Betschel, S., Binkley, K., Borici-Mazi, R. et al.** 2026, Allergy Asthma Clin Immunol, S. 22, 24.
2. *International Guideline on the Diagnosis and Management of Pediatric Patients With Hereditary Angioedema.* **Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Germanis AE, et al.** s.l. : Allergy, 2026.
3. *The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities.* **Daniel O. Vázquez, Pedro Giavina-Bianchi, Darío Josviack, et al.** 5, 2026, Bd. 19.
4. **Otsuka Pharma GmbH.** Fachinformation Dawnzera® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2026.
5. *Matching-Adjusted Indirect Comparison Between Garadacimab and Donidalorsen for Long-Term Prophylaxis in Hereditary Angioedema.* **Imtiaz A. Samjoo, Sarah Walsh, Anja Haltner, et al.** Glasgow, Scotland : s.n., 2025.
6. **CSL Behring GmbH.** Fachinformation ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung. 2025.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2026
Stellungnahme zu	Donidalorsen (Dawnzera)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2026 eine Nutzenbewertung zu Donidalorsen (Dawnzera) von Otsuka Pharma GmbH veröffentlicht. Donidalorsen ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1 Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund eines positiven Effekts bei HAE-Attacken (monatliche Rate), dem keine negativen Effekte gegenüberstehen. Den Zusatznutzen leitet das IQWiG aus einem akzeptierten indirekten Vergleich ab. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Donidalorsen

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Juli 2026

von 16.27 Uhr bis 16.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH**:

Herr Jungcurt

Frau Zingsheim

Frau Dr. Brecht

Herr Dr. Oldeland

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Ulm**:

Herr Prof. Dr. Greve

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité - Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Magerl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Frau Berninger

Herr Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH**:

Herr Dr. Linhoff

Herr Jülich

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 16:27 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Bitte entschuldigen Sie die Verspätung, das passiert manchmal bei ambitionierten Diskussionen, die aber alle wichtig sind. Von daher freue ich mich, dass wir jetzt zu Donidalorsen in der Indikation Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems ab 12 Jahren sprechen dürfen. Es handelt sich um eine Nutzenbewertung bei der Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai 2026. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Otsuka Pharma, Herrn Professor Jens Greve, Herrn Professor Markus Magerl, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern CSL Behring und Takeda Pharma sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Otsuka Pharma müssten anwesend sein Herr Jungcurt, Frau Zingsheim, Frau Dr. Brecht und Herr Dr. Oldeland, für das Universitätsklinikum Ulm Herr Professor Dr. Greve, für die Charité – Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Magerl, für Takeda Pharma Frau Berninger und Herr Dr. Müller, für CSL Behring Herr Dr. Linhoff und Herr Jülich sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Jungcurt (Otsuka Pharma): Das mache ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Jungcurt (Otsuka Pharma): Herzlichen Dank, Frau Vorsitzende, für Ihre einleitenden Worte. Verehrte Mitglieder des gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute zur Nutzenbewertung von Donidalorsen Stellung zu nehmen. Zunächst möchte ich kurz das Otsuka-Team vorstellen: Dr. Martina Brecht vertritt zusammen mit mir den Bereich Market Access, Rebecca Zingsheim ist verantwortlich für die Medizin, und Dr. Jens Oldeland steht für Fragen zur Statistik zur Verfügung. Mein Name ist André Jungcurt. Ich leite die Abteilung Market Access bei Otsuka Pharma.

Wir sprechen heute über das Arzneimittel Dawnzera mit dem Wirkstoff Donidalorsen, der zugelassen ist zur Langzeitprophylaxe, zur LTP, bei Patienten älter als zwölf Jahre, die am hereditären Angioödem, kurz HAE, erkrankt sind. Das hereditäre Angioödem ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Erkrankung wiederum ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Schwellungsattacken, die mit einer erheblichen körperlichen Belastung für die Betroffenen verbunden sind.

Das HAE führt häufig zu deutlichen Einschränkungen im Alltag, sei es in der Schule, in der Ausbildung oder im Beruf, und wirkt sich daher leider vielfach sehr auf die soziale Teilhabe der Betroffenen aus. Dabei ist es vor allem die Unvorhersehbarkeit der Attacken, die bei vielen Patientinnen und Patienten eine erhebliche psychische Belastung verursacht.

Ziel einer modernen Langzeitprophylaxe ist es, die Krankheitsaktivität möglichst vollständig zu kontrollieren und den Betroffenen ein weitgehend normales Leben zu ermöglichen. Donidalorsen hilft Patientinnen und Patienten, diese Ziele durch einen neuen Ansatz in der

Langzeitprophylaxe des HAE zu erreichen. Es stellt eine neue und sichere Option für die LTP des HAE dar und basiert auf einem innovativen Wirkmechanismus als ligandenkonjugiertes Antisens-Oligonukleotid.

Durch die gezielte Reduktion der hepatischen Präkallikrein-Produktion greift Donidalorsen an einem zentralen Mechanismus der Bradykinin-vermittelten Krankheitsentstehung an. Ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal von Donidalorsen ist die Möglichkeit, das Dosierungsintervall bei gut kontrollierter Erkrankung von zunächst einem auf zwei Monate zu erweitern. Dieses verlängerte Dosierungsintervall von bis zu zwei Monaten reduziert erstens die Therapielast gegenüber anderen verfügbaren LTP-Therapien, es kann zweitens die Integration der Behandlung in den Alltag der Patienten erheblich erleichtern sowie drittens die Therapieadhärenz fördern und somit den langfristigen Behandlungserfolg unterstützen.

Den klinischen Nutzen und die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Donidalorsen haben wir im Dossier zum einen im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie, der OASIS-HAE, im Vergleich zu Placebo und zum anderen in Form eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat dargestellt bzw. nachgewiesen. In der OASIS-HAE-Studie führte Donidalorsen zu einer deutlichen und konsistenten Reduktion der Gesamtzahl der HAE-Attacken, der moderaten und schweren bestätigten HAE-Attacken und verringerte darüber hinaus die Anzahl der HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten, signifikant gegenüber Placebo.

Auch in mehreren relevanten patientenberichteten Endpunkten zeigte Donidalorsen signifikante Vorteile gegenüber Placebo, darunter in der Krankheitskontrolle anhand des Angioedema Control Tests, dem AECT, sowie in der globalen Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Patienten anhand des PGI-C, dem Patient Global Impression of Change, und dem PGI-S, den Patient Global Impression of Severity. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich unter Donidalorsen ebenfalls deutlich, gemessen anhand des HAE-QoL-Fragebogens. In der Gesamtschau zeigte Donidalorsen ein stabiles und günstiges Sicherheitsprofil und wies insgesamt eine mit Placebo vergleichbare Verträglichkeit auf.

Diese positiven Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie OASIS-HAE wurden durch Langzeitdaten der Open Label Extension Study, der OASISplus, bestätigt, deren kürzlich veröffentlichte Daten wir mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht haben. Die Studie OASISplus zeigte eine anhaltend hohe Wirksamkeit von Donidalorsen mit einer nachhaltigen Reduktion der HAE-Attacken über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr. Die Langzeitdaten belegen eine stabile und langfristige Krankheitskontrolle sowie das dauerhafte Therapieansprechen.

Mittelschwere und schwere Attacken sowie Attacken mit Bedarf an Akuttherapie wurden unter beiden Dosierungsintervallen um mehr als 90 Prozent reduziert. Gleichzeitig zeigten sich anhaltende Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere der Lebensqualität im HAE-QoL und der Krankheitskontrolle im HAE-CT.

Darüber hinaus belegen die Daten, dass ein Wechsel von einer bestehenden Langzeitprophylaxe auf Donidalorsen erfolgreich möglich ist und mit einem nachhaltigen patientenrelevanten Nutzen einhergeht. Donidalorsen stellt damit sowohl für die therapienaiven Patienten als auch für therapieerfahrene Patienten mit bestehender Langzeitprophylaxe eine wirksame und langfristig gut handhabbare Behandlungsoption dar.

Wie angedeutet, wurde im Rahmen der Nutzenbewertung zudem ein indirekter Vergleich gegenüber der Metaanalyse der Berotralstat-Studien APeX-J und APeX-2 durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich zeigt Vorteile von Donidalorsen hinsichtlich der Reduktion bestätigter HAE-Attacken einschließlich moderater und schwerer Attacken sowie Attacken mit Bedarf an Akuttherapie. Unter Donidalorsen erreichte mit bis zu 53 Prozent ein deutlich höherer Anteil

der Patienten eine vollständige Attackenfreiheit im Vergleich zu Berotralstat. Dort waren es 0 bis 5 Prozent.

Diese Ergebnisse stützen die hohe Wirksamkeit von Donidalorsen sowohl gegenüber Placebo als auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat. Donidalorsen ist damit eine wertvolle neue Therapieoption für die immer noch stark belastete Population der HAE-Patienten.

Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht von Otsuka daher ein beträchtlicher Zusatznutzen, für den sich auch das IQWiG in der Nutzenbewertung für Donidalorsen ausgesprochen hat. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion und die Beantwortung Ihrer Fragen. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Jungcurt, für diese Einführung. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Welche Therapieoptionen werden in der Versorgung für die Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken derzeit eingesetzt? – Herr Professor Magerl, bitte.

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Derzeit haben wir die Substitution mit C1-Inhibitor intravenös als auch subkutan zur Verfügung. Das ist eine Behandlung, die zweimal pro Woche erfolgt. Wir haben die Möglichkeit einer Oralmedikation mit Berotralstat, eine tägliche Tablette mit einer Dosierung von 150 Milligramm. Wir haben als weitere Alternative das Lanadelumab, ein Antikörper gegen Kallikrein, der in einem Intervall von 14 bzw. 28 Tagen in einer Dosis von 300 Milligramm verabreicht wird, und seit etwas über einem Jahr einen Antikörper gegen aktivierten Faktor XII, der einmal pro Monat in einer Dosis von 200 Milligramm verabreicht wird. Es gibt verfügbare Alternativen für die Langzeitprophylaxe.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich habe eine Frage von Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu den patientenrelevanten Endpunkten PGI-C und PGI-S. Es gab Unklarheit, da die im indirekten Vergleich nicht ausgewertet werden konnten, weil der Wortlaut nicht vorlag und die Patientenrelevanz nicht eingeschätzt werden konnte. Mir ist nicht klar, für welche Studie. Ist das für beide Studien? Aus den Antworten des pU schließt man, dass die vorgelegen haben. Vielleicht kann man das aufklären, weil das durchaus patientenrelevante Endpunkte sind. Ich weiß nicht, wer das beantworten kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Jungcurt oder Frau Brecht?

Herr Jungcurt (Otsuka Pharma): Frau Dr. Brecht hat sich bereit erklärt, die Frage aufzunehmen.

Frau Dr. Brecht (Otsuka Pharma): Wir haben die Operationalisierung der beiden Fragebögen mit der Stellungnahme nachgereicht. Wenn Sie möchten, lese ich das kurz vor. Es geht beim PGI-C, dem Patient Global Impression of Change, um den Punkt: Bitte wählen Sie unten die Antwort aus, die am besten die Gesamtveränderung Ihres hereditären Angioödems seit Beginn der Einnahme des Prüfpräparats beschreibt.

Für die Severity, also den PGI-S, haben wir es nachgereicht. Es ist der gleiche Wortlaut, nur mit Schweregrad. Ich will Sie nicht mit dem Vorlesen des Wordings langweilen. Es ist die klassische Formulierung, die für diese beiden Fragebögen verwendet wird. Über diese Operationalisierung sollten die Fragebögen auswertbar sein.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Teupen: Ja, danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zum Stellenwert von Berotralstat. Das ist die zweite Bewertung, die wir in diesem Anwendungsgebiet haben. Wir haben vor Kurzem Garadacimab bewertet, jetzt dieser neue Antikörper. Auch hier leitet das IQWiG einen beträchtlichen

Zusatznutzen ab. Ich habe gerade von dem Kliniker gehört, das wird oral genommen. Aber wie sehen Sie den klinischen Stellenwert? Wenn es bei den HAE-Attacken deutliche Unterschiede gibt, die gab es bei Garadacimab auch im Vergleich zu Berotralstat. Wie schätzen Sie das ein? Welchen Stellenwert hat Berotralstat?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Von wem hätten Sie gern die Antwort?

Frau Bickel: Von einem Kliniker, bitte.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Greve, bitte.

Herr Prof. Dr. Greve (Universitätsklinikum Ulm): Stellenwert hat auch das Berotralstat, muss man sagen. Es gibt Patienten, die keine parenterale, also injizierbare Therapie wollen können oder wie auch immer. Daher hat das Berotralstat noch einen Stellenwert gegenüber den anderen Therapien, auch wenn hier ein Benefit gegenüber Donidalorsen gezeigt wurde, was man anhand der Daten sehen kann, was natürlich verständlich ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, hilft das weiter?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Ich nehme mit, dass diese orale Applikation zumindest für bestimmte Patienten einen Vorteil zeigt, weil sich die Rate der Attacken reduziert, einmal unter diesem Medikament, unter dem neuen, oder auch damals schon unter dem Garadacimab, das war schon auffällig. Deshalb haben wir uns gefragt, ob Berotralstat noch die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte gerne kurz aufklären, weil die Frage nach dem PGI-C und PGI-S kam, warum das in unserer Nutzenbewertung im indirekten Vergleich nicht herangezogen wurde. Es war de facto so, dass in den beiden APeX-Studien der PGI-C und PGI-S nicht erhoben wurden. Dementsprechend hatten wir auf der Vergleichskante keine Auswertung, die wir im indirekten Vergleich berücksichtigen konnten. Es war nicht der Grund, dass uns die Frage dort nicht vorlag, sondern die Vergleichskante war schlicht nicht bedient.

Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement ausgeführt und auch Herr Professor Greve hat das in seiner Stellungnahme sehr klar beschrieben, dass es sich bei HAE um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Glücklicherweise existieren seit geraumer Zeit etablierte Therapieoptionen für die Routineprophylaxe des HAE. Dennoch haben Sie eine placebokontrollierte RCT durchgeführt und den Patienten in der Studie somit eine Prophylaxe von HAE-Attacken vorenthalten. Wieso haben Sie ein solches Studiendesign gewählt, obwohl es bereits wirksame und zugelassene Behandlungsoptionen gab?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jungcurt, bitte.

Herr Jungcurt (Otsuka Pharma): Vielen Dank für die Frage. Die OASIS-HAE-Studie ist allen voran Teil eines globalen Studienprogramms und wurde in der Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Die Studienplanung begann bereits im Jahr 2019/2020 zu einem Zeitpunkt, in dem aktuell verfügbare Therapien, Berotralstat, das 2021 zugelassen wurde, aber auch Garadacimab, das 2025 zugelassen wurde, noch nicht im Markt verfügbar waren. Das ist zum einen die unternehmerische Entscheidung als Teil eines globalen Studienprogramms, zum anderen darin begründet, dass die Studienplanung deutlich früher als die Studie selbst startete.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Kranz, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Ich habe noch eine Folgefrage und möchte gerne klarstellen, dass Sie auf das Berotralstat und das Garadacimab abgestellt haben. Ich habe nachgeschaut. Die C1-Esterase-Inhibitoren sind bereits seit dem Jahr 2010 zugelassen, also neun Jahre vor dem Beginn ihrer

Studienplanung. Dass Sie da keinen direkten Vergleich durchgeführt haben, erklärt das letztendlich nicht.

Sie haben gerade das Garadacimab angesprochen. Sie benennen das als weitere Option in der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil es 2025 den beträchtlichen Zusatznutzen beim G-BA gegeben hat. Uns hat gewundert, dass Sie in der Folge im Dossier ausschließlich einen indirekten Vergleich gegenüber Berotralstat vorgelegt haben, aber nicht gegenüber Garadacimab. Das hat uns insbesondere deshalb gewundert, weil Sie diesen indirekten Vergleich für das britische NICE durchgeführt haben. Deshalb möchte ich Sie an dieser Stelle bitten, die Wahl des Komparators im Dossier vor diesem Hintergrund zu erläutern und zusätzlich zu erläutern, wie das NICE die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich gegenüber Garadacimab eingeschätzt hat.

Herr Jungcurt (Otsuka Pharma): Ich werde den ersten Teil der Frage gerne aufnehmen. Es ist so, dass wir uns im Vorfeld der Dossiererstellung mit dem G-BA in Verbindung gesetzt haben, um uns zur zVT beraten zu lassen. Garadacimab war als Ergebnis dieser Beratung nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern das waren die C1-Inhibitoren oder Lanadelumab oder Berotralstat. Aus diesem Grund haben wir geschaut, gegen welche zweckmäßige Vergleichstherapie wir uns im Rahmen des indirekten Vergleiches am ehesten vergleichen können. Da war im Vergleich aller relevanten Parameter ein indirekter Vergleich gegenüber Berotralstat am belastbarsten. So kam es dazu, dass wir uns im indirekten Vergleich gegenüber Berotralstat verglichen haben.

Aber noch einmal: Laut Beratungsgespräch mit dem G-BA war Garadacimab nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daran haben wir uns gehalten und orientiert.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Das ist sehr löblich. Herzlichen Dank. – Frau Brecht, bitte.

Frau Dr. Brecht (Otsuka Pharma): Ich möchte den zweiten Teil Ihrer Frage übernehmen, Herr Kranz. Sie fragten nach dem NICE und einer weiteren Berechnung, die die Firma zu Donidalorsen beim NICE eingereicht hat. Die Methodik dort ist eine, das muss ich Ihnen nicht erklären, andere als hier relevant für das AMNOG-Verfahren. Das ist eine Netzwerk-Metaanalyse, die dort durchgeführt wurde, kein adjustierter Vergleich nach Bucher. Die Fragestellung beim NICE ist immer ein wenig anders, und dementsprechend ist das der ergänzende Teil zum NICE. Warum insgesamt Garadacimab nicht im direkten adjustierten Bucher-Vergleich verwendet wurde, hat Herr Jungcurt gerade erklärt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Herr Jungcurt, Sie haben das Wort für ein inhaltliches Schlusswort.

Herr Jungcurt (Otsuka Pharma): Das letzte inhaltliche Wort übernehme ich sehr gerne, Frau Dr. Optendrenk. Sehr geehrte Damen und Herren! Trotz verfügbarer Alternativen in der Langzeitprophylaxe des HAE leiden weiterhin über 30 Prozent der Patientinnen und Patienten unter HAE-Attacken. Donidalorsen bietet ihnen eine wertvolle, wirksame und sichere Behandlungsoption in einem bisher einzigartigen Dosierungsintervall von bis zu zwei Monaten pro Gabe. Durch eine signifikante und nachhaltige Reduktion der HAE-Attacken und lange attackenfreie Phasen schließt Donidalorsen therapeutische Versorgungslücken bei HAE und bietet allen voran den betroffenen Patientinnen und Patienten, aber auch den Anwenderinnen und Anwendern eine hochwirksame, gut verträgliche und patientenfreundliche Therapieoption.

Wir schließen uns, wie eingangs gesagt, demnach der Einschätzung des IQWiG an, dass Donidalorsen einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Langzeitprophylaxe des hereditären Angioödems hat. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Jungcurt. Herzlichen Dank, meine sehr geehrten Damen und Herren, für Ihre Teilnahme an der Anhörung, für die Unterlagen,

die Sie zuvor erstellt haben. Damit beende ich die mündliche Anhörung vom Unterausschuss Arzneimittel, danke Ihnen herzlich und wünsche Ihnen einen wunderbaren Restnachmittag.

Schluss der Anhörung: 16:52 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-312 Donidalorsen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Donidalorsen

routinemäßige Prophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems (ab 12 Jahren)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet: - Lanadelumab (neues Anwendungsgebiet; Beschluss 06.06.2024) - Berotralstat (Beschluss vom 02.12.2021) - Lanadelumab (Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze; Beschluss vom 04.11.2021) - Lanadelumab (Beschluss vom 01.08.2019 (<i>aufgehoben</i>))
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Donidalorsen Dawnzera	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Donidalorsen ist indiziert für die routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.
C1-Esterase-Inhibitor B06AC01 Cinryze, Berinert	Behandlung und vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (2 Jahre und älter) mit hereditärem Angioödem (HAE). Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) mit schweren und wiederkehrenden Attacken eines hereditären Angioödems (HAE), bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen. [...] <i>[Cinryze, Stand FI: 09/2022]</i> Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE), Therapie und vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe des akuten Schubes <i>[Berinert 500/1500, Stand FI: 04/2022]</i> Berinert zur subkutanen Injektion wird zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel angewendet. <i>[Berinert 2000/3000, Stand FI: 04/2022]</i>
Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron	[...] Zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). <i>[Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten, Stand FI: 10/2022]</i>
Lanadelumab B06AC05 Takhzyro	TAKHZYRO wird bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet. <i>[Stand FI 11/2023]</i>
Berotralstat B06AC06 Orladeyo	Orladeyo wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE). <i>[Stand FI 12/2022]</i>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-312 (Donidalorsen)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen	26
Anhang	27

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
C1INH	C1 inhibitor
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAE	Hereditäres Angioödem
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenous
KI/CI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LTP	Long-term prophylaxis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SC	Subcutaneous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation hereditäres Angioödem durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 08.02.2024 durchgeführt, die folgende am 06.01.2025. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 97 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Beard N et al., 2022 [1].

Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks

Fragestellung

To assess the benefits and harms of interventions for the long-term prevention of HAE attacks in people with Type I, Type II or Type III HAE.

Methodik

Population:

- Children or adults with Type I, Type II or Type III HAE (HAE nC1-INH)

Intervention:

- avoralstat, berotralstat, subcutaneous C1-INH, plasma-derived C1-INH, nanofiltered C1-INH, recombinant human C1-INH, danazol, and lanadelumab

Komparator:

- placebo or any active comparator, or both.

Endpunkte:

Primary outcomes:

- HAE attacks (number of attacks per person, per population) and change in number of HAE attacks
- Mortality
- Serious adverse events, such as hepatic dysfunction, hepatic toxicity and deleterious changes in blood tests (e.g. glucose tolerance, thyroid hormones, lipids, lipoproteins)

Secondary outcomes:

- Quality of life (measured by any validated measure, such as Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL), HealthRelated Quality of Life Questionnaire for HAE (HAEQoL), 12-Item Short Form Health Survey (SF-12))
- Severity of breakthrough attacks as reported by individual studies
- Disability (measured by any validated measure, such as Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire). This includes any outcome that measures changes in the ability of people to attend and function well in the workplace and in recreational activities
- Adverse events, such as weight gain, mild psychological changes (irritability, nervousness, mood changes), increased body hair, gastrointestinal health, nausea, vomiting and flushing

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Vascular Specialised Register via the Cochrane Register of Studies (CRS-Web) (searched 3 August 2021);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 7) via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO);
- MEDLINE (Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily and Ovid MEDLINE) (1946 onwards) (searched 3 August 2021);

- Embase Ovid (from 1974 onwards) (searched 3 August 2021); • CINAHL EBSCO (from 1982 onwards) (searched 3 August 2021).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

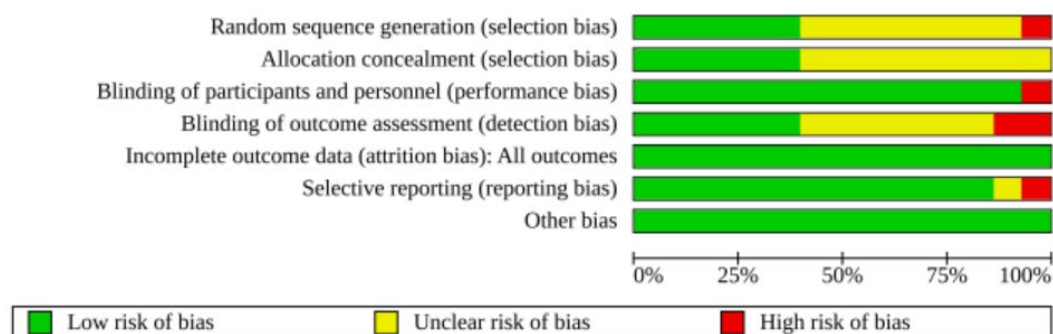
- 15 studies (912 participants)

Charakteristika der Population/Studien:

- children or adults with Type I, Type II or Type III HAE (HAE nC1-INH) who were treated for the prevention of HAE attacks.
- We defined Type I HAE as HAE caused by insufficient amounts of C1-INH; Type II HAE as HAE presenting with sufficient amounts of C1-INH, but subfunctional or non-functional C1-INH; and Type III HAE as HAE with normal C1-INH concentrations and function (US HAE Association 2018).
- If the justification for designating the type of HAE is not specifically given, we accepted the diagnosis stated by the study authors.

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Risk of hereditary angioedema attacks
 - Five studies comparing intervention with placebo reported on risk of HAE attacks (APeX-1; COMPACT; Gelfand 1976; OPuS-1; OPuS-2).
 - All interventions except avoralstat decreased the risk of HAE attacks; however, there were few studies for each drug.
 - At approved doses, C1-INH compared with placebo showed fewer HAE attacks than berotralstat (Analysis 1.2) (COMPACT).
 - The RR for C1-INH versus placebo was 0.29 (95% CI 0.16 to 0.50, 1 study, 85 participants; $P < 0.001$) and for berotralstat versus placebo was 0.63 (95% CI 0.39 to 1.00; 1 study, 37 participants; $P = 0.05$).
- Mortality
 - There were no deaths in any study; therefore analyses were not possible.

- Adverse events
 - including serious adverse events, did not occur at a rate higher than placebo.
 - However, serious adverse event data and other adverse event data were not available for danazol, which prevented us from drawing conclusions about the absolute or relative safety of this drug.
 - No deaths were reported in the included studies.
- Quality of life
 - The most common measure of quality of life for people with HAE is the Angioedema Quality of Life (AE-QoL) scale.
 - Meta-analysis of the studies that measured the AE-QoL revealed a clinically significant improvement in quality of life for three of the four drugs (avoralstat (OPuS-1; OPU-S-2), berotralstat (APeX-1; APeX-2; APeX-J), and lanadelumab (HELP)).
 - Avoralstat reduced the AE-QoL by 6.78 points (95% CI –11.61 to –1.95; 2 studies, 117 participants). Berotralstat reduced the AE-QoL by an average of 15.28 points (95% CI –29.42 to –1.14; 3 studies, 130 participants), and lanadelumab reduced the AE-QoL by 14.91 points (95% CI –21.89 to –7.92, 1 study, 117 participants), more than twice the cut-off for clinical significance.
 - In the SAHARA trial, there was no clear difference with pdC1-INH in the first cross-over period (MD –3.49, 95% CI –10.86 to 3.88; 1 study, 60 participants), but in the second period there was an improvement in quality of life (MD –16.87, 95% CI –22.79 to –10.95; 1 study, 53 participants).
- Severity of breakthrough attacks Continuous outcomes
 - Only two studies reported severity of breakthrough attacks on a continuous scale (COMPACT; NCT01005888); both studies used C1INH as the intervention and placebo as the control.
 - The COMPACT trial reported breakthrough attack severity for 40 IU/kg and 60 IU/kg; both doses were superior to placebo, with reductions in severity of around 0.3 points on a 0 to 3 scale (representing no symptoms ('0'); mild symptoms ('1'); moderate symptoms ('2'); or severe symptoms ('3')).
 - NCT01005888 compared C1-INH-nf 1000 IU to placebo, and also showed a reduction in attack severity compared with placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available data suggest that berotralstat, C1-INH (subcutaneous, plasma-derived, nanofiltered and recombinant), danazol and lanadelumab are effective in lowering the risk or incidence (or both) of HAE attacks. In addition, C1-INH and lanadelumab decrease the severity of breakthrough attacks (data for other drugs were not available). Avoralstat, berotralstat, C1-INH (all forms) and lanadelumab increase quality of life and do not increase the risk of adverse events, including serious adverse events. It is possible that danazol, subcutaneous C1-INH and recombinant human C1-INH are more effective than berotralstat and lanadelumab in reducing the risk of breakthrough attacks, but the small number of studies and the small size of the studies means that the certainty of the evidence is low. This and the lack of head-to-head trials prevented us from drawing firm conclusions on the relative efficacy of the drugs.

Kommentare zum Review

Siehe Summary of Findings im Anhang. Im Anhang wurde auf die Studienergebnisse von Avoralstat und Danazol aufgrund der fehlenden Zulassung verzichtet.

3.2 Systematische Reviews

Longhurst HJ et al., 2024 [2].

Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review

Fragestellung

The objective of this systematic review was to evaluate the proportion of type I/II hereditary angioedema (HAE-C1INH) patients who experience attacks while receiving Long-term prophylaxis (LTP), the characteristics of these attacks, and associated on-demand therapy use.

Methodik

Population:

- Patients with type I/II hereditary angioedema

Intervention:

- LTP use with one of the following drugs: intravenous (IV) C1 inhibitor (C1INH), subcutaneous (SC) C1INH, lanadelumab, berotralstat, androgens (including danazol, stanozolol, oxandrolone, or methyltestosterone), antifibrinolytics (including aminocaproic acid or tranexamic acid [TA]), or any investigational LTP agent with published phase 2 or 3 clinical data (including garadacimab and donidalorsen).

Komparator:

- placebo, patients receiving on-demand therapy only, or patient baseline measurements (i.e., before initiation of LTP)

Endpunkte:

- primary outcome: proportion of patients receiving LTP who achieved attack-free status
- attack severity

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic search was conducted in PubMed to identify peer-reviewed publications in English since January 1, 2002
- The initial search was conducted on May 17, 2022, and was updated on May 15, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessments for risk of bias were performed for included studies using the Risk of Bias 2 tool for RCTs (rated as high, moderate, or low risk of bias)
- Newcastle-Ottawa Scale for observational studies (rated on a star system on the selection of study groups, the comparability of the groups, and the ascertainment of the outcome of interest)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 45 primary studies:
 - 13 were RCTs (8 were phase 3 RCTs, 4 were phase 2 RCTs, and 1 was a phase 1b RCT),
 - 7 were open-label studies

- 25 were observational studies (12 retrospective case series or chart reviews, 10 prospective cohort or registry studies, and 3 patient surveys).

Charakteristika und Qualität der Studien:

- *Methodikernummerung: Es werden lediglich die beschriebenen RCT und Open-Label-Extension-Studien abgebildet. Die entsprechenden Studienergebnisse der im AWG zugelassenen Wirkstoffe sind in den nachfolgenden Ergebnistabellen durch eine Markierung hervorgehoben.*

Study identifier	First author, year	Study design	LTP agent	Dose	Comparator	No. of patients	Study population	Duration of treatment	Primary outcome	Risk of bias/quality
pdC1INH replacement										
RCTs and open-label extension studies										
NCT02052141	Aygören-Pürsün, 2019 [23]	Phase 3 Crossover Single-blind Multicenter	Cinryze (IV)	500 U 1000 U	NA	12	Children aged ≥6 to <12 years	2 × 12-week crossover periods	Monthly normalized number of attacks in each 12-week treatment period	High risk
NCT01005888 (LEVP2005-1 Part B)	Lumry, 2013 [21] Zuraw, 2010 [42]	Phase 3 Crossover Double-blind Multicenter	Cinryze (IV)	1000 U	Placebo	24	Children aged ≥6 years and adults	2 × 12-week crossover periods	Normalized number of attacks in each 12-week treatment period	Low risk
NCT00462709 (LEVP2006-4 CHANGE-3)	Zuraw, 2012 [14] Lumry, 2013 [21] Zuraw, 2010 [42] Baker, 2013 [22]	Phase 3 Open-label extension Multicenter	Cinryze (IV)	1000 U	NA	146	Children aged ≥1 year and adults	Median: 248 days (up to 2.6 years)	Number of attacks during the treatment period	NA
NCT01576523	Zuraw, 2015 [15]	Phase 2 Open-label Crossover Multicenter	Beriner (SC)	1500 IU 3000 IU 6000 IU	NA	18	Adults aged ≥18 years	2 × 4-week treatment periods	Mean trough C1INH activity at week 4 ^a	NA
NCT01912456 (COMPACT)	Longhurst, 2017 [9] Craig, 2019 [44] Li, 2019 [41]	Phase 3 Crossover Double-blind Multicenter	Beriner (SC)	40 IU/kg 60 IU/kg	Placebo	90	Adolescents aged ≥12 years and adults	2 × 16-week crossover periods	Time-normalized number of attacks in each 16-week treatment period	Moderate risk
NCT02316353 (COMPACT-OLE)	Craig, 2019 [43] Craig, 2022 [13] Bernstein, 2020 [19] Levy, 2020 [18] Levy, 2020 [56]	Phase 3 Open-label extension Parallel Multicenter	Beriner (SC)	40 IU/kg ^b 60 IU/kg ^b	NA	126	Children aged ≥6 years and adults	≥52 weeks to 140 weeks ^c	Long-term safety ^d	NA
Japanese study	Fukuda, 2023 [20]	Phase 3 Open-label Single-arm Multicenter	Beriner (SC)	60 IU/kg	Baseline (3-month period before screening) or run-in (up to 8 weeks)	9	Adolescents aged ≥12 years and adults	16 weeks	Time-normalized number of attacks month during the treatment period; C1INH activity at week 16 ^e	NA

Lanadelumab										
NCT02093923	Banerji, 2017 [50]	Phase 1b Parallel Double-blind Multicenter	Lanadelumab	30 mg 100 mg 300 mg 400 mg	Placebo	37	Adults aged ≥18 years	6 weeks ^f	Number of attacks per week from day 8 to day 50	Moderate risk
NCT02586805 (HELP)	Banerji, 2018 [8] Johnston, 2021 [57] Riedl, 2020 [16] Craig, 2022 [58]	Phase 3 Parallel Double-blind Multicenter	Lanadelumab	150 mg 300 mg (Q2W) 300 mg (Q4W)	Placebo	125	Adolescents aged ≥12 years and adults	26 weeks	Number of attacks in the 26-week treatment period	Low risk
NCT02741596 (HELP-OLE)	Banerji, 2022 [24] Craig, 2022 [58]	Phase 3 Open-label extension Multicenter	Lanadelumab	300 mg ^g	NA	212	Adolescents aged ≥12 years and adults	Mean (SD): 29.6 (8.2) months	Long-term safety; number of investigator-confirmed HAE attacks per month during the treatment period ^h	NA
Berotrastat										
NCT02870972 (ApeX-1)	Aygören-Pürsün, 2018 [33]	Phase 2 Parallel Double-blind Multicenter	Berotrastat	62.5 mg 125 mg 250 mg 350 mg	Placebo	77 ⁱ	Adults aged 18 to 70 years	28 days	Number of confirmed attacks from day 8 to day 28 (the effective dosing period)	Low risk
NCT03485911 (ApeX-2)	Zuraw, 2021 [10] Wedner, 2021 [35]	Phase 3 Parallel Double-blind Multicenter	Berotrastat	110 mg 150 mg	Placebo ^j	121 ^k	Adolescents aged ≥12 years and adults ^l	48 weeks	Rate of confirmed attacks during the 24-week treatment period (part 1); long-term safety (part 2) ^m	Low risk
NCT03873116 (ApeX-J)	Ohsawa, 2021 [59]	Phase 3 Parallel Double-blind Multicenter	Berotrastat	110 mg 150 mg	Placebo ^j	19	Adolescents aged ≥12 years and adults	52 weeks	Rate of confirmed attacks during the 24-week placebo-controlled treatment period	Low risk
NCT03472040 (ApeX-S)	Farkas, 2021 [34]	Phase 3 Open-label extension Parallel Multicenter	Berotrastat	150 mg 110 mg ⁿ	NA	227	Adolescents aged ≥12 years and adults ^o	48 weeks	Long-term safety and tolerability ^p	NA

Studienergebnisse:

Table 1 Proportion of patients who received long-term prophylaxis who were attack free in phase 3 randomized placebo-controlled trials

Study identifier	Duration of treatment	Study population	No. of patients	LTP agent and comparator	Proportion of attack-free patients, %
NCT01912456 (COMPACT) [9]	2 × 16-weeks	Adolescents aged ≥ 12 years and adults	90	SC pdC1INH 40 IU/kg twice weekly	38
				SC pdC1INH 60 IU/kg twice weekly	40
				Placebo (Group 1)	9
				Placebo (Group 2)	0
NCT02586805 (HELP) [8, 16]	26 weeks	Adolescents aged ≥ 12 years and adults	125	Lanadelumab 150 mg Q4W	39
				Lanadelumab 300 mg Q4W	31
				Lanadelumab 300 mg Q2W	44
				Placebo	2
		Adolescents aged ≥ 12 years and adults (post hoc analysis of steady state [days 70–182])	120	Lanadelumab 150 mg Q4W	54
				Lanadelumab 300 mg Q4W	45
NCT04656418 (VANGUARD) [17]	6 months	Adolescents aged ≥ 12 years and adults	64	Lanadelumab 300 mg Q2W	77
				Placebo	3
				Garadacimab 200 mg QM ^a	62
				Placebo	0

LTP, long-term prophylaxis; *pdC1INH*, plasma-derived C1 inhibitor; *Q2W*, every 2 weeks; *Q4W*, every 4 weeks; *QM*, once monthly; *SC*, subcutaneous. ^aPatients received a 400-mg SC loading dose on day 1

Table 2 Proportion of patients who received long-term prophylaxis who were attack free in phase 3 non-placebo-controlled trials and real-world observational studies

Study identifier/design	Duration of treatment	Study population	No. of patients	LTP agent and comparator	Proportion of attack-free patients, %
NCT02316353 (COMPACT OLE) [13, 18, 19]	52–140 weeks	Children aged ≥ 6 years and adults ^b	63	SC pdC1INH 60 IU/kg twice weekly	44
		Subgroup: adults aged ≥ 65 years	10	SC pdC1INH 40 or 60 IU/kg twice weekly	30
		Subgroup: children aged ≥ 6 to < 18 years	10	SC pdC1INH 40 or 60 IU/kg twice weekly	10
Japanese open-label study [20]	16 weeks	Adolescents aged ≥ 12 years and adults	9	SC pdC1INH 60 IU/kg twice weekly	67
NCT00462709 (CHANGE-3 OLE) [14, 21, 22]	248 days (median)	Children aged ≥ 1 year and adults	146	IV pdC1INH 1000 U every 3–7 days	35
		Subgroup: children aged ≥ 2 to < 18 years	23	IV pdC1INH 1000 U every 3–7 days	22
		Subgroup: pregnant women	11	IV pdC1INH 1000 U every 3–7 days	55
NCT02052141 (Pediatric crossover trial) [23]	2 $\times$ 12-weeks	Children aged ≥ 6 to < 12 years	12	IV pdC1INH 500 U every 3–4 days	25
				IV pdC1INH 1000 U every 3–4 days ^a	33
NCT02741596 (HELP OLE) [24]	33 months (median)	Adolescents aged ≥ 12 years and adults	209	Lanadelumab 300 mg Q2W ^c	37
Canadian retrospective chart review [25]	12 months	Patients aged 24–74 years commencing lanadelumab	12	Lanadelumab 300 mg Q2W ^d	25
Single-center retrospective chart review [26]	36 weeks (median)	Patients aged 21–55 years commencing lanadelumab	9	Lanadelumab 300 mg Q2W or Q4W	56
US-HAEA patient survey [27]	NR	Patients from the US-HAEA registry	344 ^e	Attenuated androgens ^f	26 ^g
Chinese retrospective cohort [28]	1 year	Patients aged ≥ 11 years of age from China	74	Danazol ^f	34 ^h
German retrospective chart review [29]	11 years (mean)	Patients aged 15–74 years from Germany/Denmark	118	Danazol ^f	24
Swiss retrospective cohort [30]	1 year	Patients aged ≥ 5 years from Switzerland	26	Danazol ^f	38
			10	Tranexamic acid ^f	20
CREAK retrospective chart review [31]	6 months	Patients aged ≥ 16 years from France	12	Tranexamic acid ^f	8

CREAK, National Reference Centre for Angioedema (France); IV, intravenous; LTP, long-term prophylaxis; NR, not reported; OLE, open-label extension; pdC1INH, plasma-derived C1 inhibitor; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SC, subcutaneous; US-HAEA, United States Hereditary Angioedema Association

^aIV pdC1INH 1000 U every 3 or 4 days exceeds the recommended dose for children < 12 years of age [32]. ^bPost hoc analysis in patients randomly assigned to the SC pdC1INH 60 IU/kg treatment arm. ^cIn rollover patients, a single dose of lanadelumab 300 mg was received at study entry and until the patient experienced their first attack, following which the patient received lanadelumab 300 mg Q2W. Non-rollover patients received lanadelumab 300 mg Q2W from study entry onward. ^dOne patient switched from lanadelumab 300 mg Q2W to Q4W. ^ePercentage of attack-free patients among 344 patients who received attenuated androgens at the time of the survey. ^fThe dosage and dosing frequency of each LTP were variable or were not reported. ^gThe study results showed the outcome as the proportion of patients who had ≤ 1 attack per year rather than the proportion of patients who were attack free.

Table 3 Attack severity in patients who received long-term prophylaxis in phase 3 randomized placebo-controlled trials

First author, year of publication	Duration of treatment	No. of patients	Assessment of attack severity	LTP agent and dose	Attack severity, mean (SD) or n (%)		
					LTP	Placebo	P value
Longhurst, 2017 [9]; Li, 2019 [41]	2x16-weeks	90	Attack severity score, mean (SD) ^a	SC pdC1INH 40 IU/kg twice weekly	1.8 (0.6)	2.0 (0.5)	NR
				SC pdC1INH 60 IU/kg twice weekly	1.6 (0.6)	1.9 (0.5)	NR
Zuraw, 2010 [42]	2x12-weeks	24	Attack severity score, mean (SD) ^a	IV pdC1INH 1000 U every 3–4 days	1.3 (0.9)	1.9 (0.4)	<0.001
Banerji, 2018 [8]	26 weeks	125	Patients with a maximum attack severity of 'severe', n (%) ^b	Lanadelumab 150 mg Q4W	5 (18)	14 (34)	0.18
				Lanadelumab 300 mg Q4W	4 (14)	14 (34)	0.02
				Lanadelumab 300 mg Q2W	2 (7)	14 (34)	0.02
Craig, 2023 [17]	6 months	64	Patients with a maximum attack severity of 'severe', n (%) ^c	Garadacimab 200 mg QM ^d	5 (13)	10 (42)	NR

IV, intravenous; LTP, long-term prophylaxis; NR, not reported; pdC1INH, plasma-derived C1 inhibitor; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; QM, once monthly; SC, subcutaneous; SD, standard deviation.

^aAttack severity score was based on a 3-point scale, with 1 indicating mild, 2 indicating moderate, and 3 indicating severe. ^bThe difference from placebo was analyzed using Fisher exact test. ^cProportions were calculated with the number of patients in the treatment period for ≥ 30 days as the denominator ($n=39$ for garadacimab; $n=24$ for placebo). ^dParticipants received a 400-mg SC loading dose of garadacimab or placebo on day 1.

Table 4 Proportion of attacks treated with on-demand therapy in patients who received long-term prophylaxis in phase 3 randomized placebo-controlled trials, open-label extensions studies, and real-world observational studies

First author, date of publication	Study details	No. of patients	LTP agent and comparator	Attacks treated with on-demand therapy, n/N (%)	Treated attacks requiring 2 doses of on-demand therapy, n/N (%)	Treated attacks requiring ≥ 3 doses of on-demand therapy, n/N (%)
Li, 2019 [41]	Phase 3 COMPACT RCT	90	SC pdC1INH 40 IU/kg twice weekly	99/145 (68)	7/99 (7)	0/99 (0)
			SC pdC1INH 60 IU/kg twice weekly	35/71 (49)	0/35 (0)	0/35 (0)
Craig, 2022 [13]; Levy, 2020 [18]	Phase 3 COMPACT OLE	63	Placebo ^a	779/975 (80)	60/779 (8)	29/779 (4)
			SC pdC1INH 60 IU/kg twice weekly	229/371 (62)	25/229 (11)	12/229 (5)
			10 ^b SC pdC1INH 40/60 IU/kg twice weekly	16/38 (42)	NR	NR
Rasmussen, 2016 [37]	Prospective cohort	6	IV pdC1INH 1000 U twice weekly	63/67 (94)	NR	NR
Banerji, 2018 [8]	Phase 3 HELP RCT	125	Lanadelumab 150 mg Q4W	55/84 (65)	NR	NR
			Lanadelumab 300 mg Q4W	87/105 (83)	NR	NR
			Lanadelumab 300 mg Q2W	38/46 (83)	NR	NR
			Placebo	506/572 (88)	NR	NR
Farkas, 2021 [34]	Phase 3 APeX-S OLE	227	Berotrastat 150 mg QD ^c	82% ^d	NR	NR
Aberer, 2017 [36]	Prospective registry	448	LTP (IV pdC1INH, androgens, TA) ^e	$\geq 90\%$ of 973 attacks ^f	9% of 973 attacks ^f	1% of 973 attacks ^f
			On-demand therapy only	$\geq 92\%$ of 2255 attacks ^f	8% of 2255 attacks ^f	1% of 2255 attacks ^f

IV, intravenous; LTP, long-term prophylaxis; NR, not reported; OLE, open-label extension; pdC1INH, plasma-derived C1 inhibitor; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; QD, once daily; QM, once monthly; RCT, randomized controlled trial; SC, subcutaneous; TA, tranexamic acid.

^aPlacebo calculated by combining two placebo groups. ^bPediatric subgroup analysis of children aged ≥ 6 to <18 years. ^cThe study was initially designed to evaluate berotrastat 150 mg QD, but the protocol was amended to include a berotrastat 110 mg QD in selected patients. ^dThe absolute number of attacks and treated attacks were not reported. ^eThe dosage and dosing frequency of LTP were not reported. ^fThe study reported the proportion of patients who treated attacks with 1, 2, and ≥ 3 doses of on-demand therapy. The absolute number of treated attacks was not reported.

Fazit der Autoren

This systematic review confirmed that achieving an attack free status in many patients with HAE-C1INH remains a challenging goal. Although the use of LTP reduces attack frequency, patients continue to experience attacks in all anatomic locations, including potentially life-

threatening laryngeal attacks. Most attacks that occurred in patients who received LTP were treated with ≥ 1 dose of an on-demand therapy, and unrestricted access to effective on-demand therapy remains essential for all people with HAE-C1INH, including patients receiving LTP.

3.3 Leitlinien

Maurer M et al., 2022 [3,4].

World Allergy Organization (WAO) in collaboration with the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—
The 2021 revision and update

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The goal of this guideline is to provide clinicians and their patients with guidance that will assist them in making rational decisions in the management of HAE, primarily HAE type 1 and type 2 (HAE-1/2).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der WAO/EAACI guideline 2017

- Repräsentatives Gremium;
- Finanzielle Interessenkonflikte dargelegt; Finanzierung der LL: „Funding and support of the development of this update and revision of the guideline came from WAO and EAACI. This revision and update of the guideline benefitted from the help and support of the GA2LEN/HAEi network of Angioedema Centers of Reference and Excellence (ACARE, <https://acare-network.com>)“;
- Systematische Suche der Literatur und Bewertung der Evidenz dargelegt; systematische Auswahl der Literatur: unklar
- Formaler Konsensusprozess dargelegt
- externes Begutachtungsverfahren: keine Angaben
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum

- For the update and revision of recommendations from the previous version of the guideline, a systematic search of the literature from 1 June 2016 was performed. For new and additional recommendations (recommendations 3, 11, 13, 16, 17, 19, and 25), as well as for pre-existing recommendations with a revised wording (recommendations 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 18, 21, 22, and 28), a complete search from 1 January 1985 was performed.
- literature search and evaluation process continued during the review process and manuscript development and was continuously updated until 19 July 2021.

LoE

TABLE 1 Evidence grades

- A. Randomized, double-blind clinical trial of high quality (eg, sample size calculation, flow chart of patient inclusion, intention-to-treat (ITT) analysis and sufficient sample size)
- B. Randomized clinical trial of lesser quality (eg, only single-blind, limited sample size: at least 15 patients per study arm)
- C. Comparative trial with severe methodological limitations (eg, not blinded, very small sample size and no randomization) or large retrospective observational study, large open-label-study, registry data
- D. Adapted from existing consensus document or statement based on expert opinion voting during consensus conference, evidence non A–C

GoR

The recommendations provided by this guideline use standardized wording, ie, “we recommend” or “we suggest”.

- “We recommend” reflects a strong recommendation, implying:
 - (1) that all or almost all informed people would make that choice,
 - (2) that less time is needed for health care providers to make decisions and more time is available for overcoming barriers to their implementation and adherence, and
 - (3) that, in most clinical situations, the recommendation may be adopted as policy.
- “We suggest” reflects a weak recommendation implying:
 - (1) that most informed people would make that choice, but a substantial number would not,
 - (2) that health care providers and patients will need to devote more time on the process of decision making as compared to strong recommendations, and
 - (3) that policy making may require the use of further resources. Importantly, this guideline acknowledges and aims to mitigate the disparity in healthcare resources for the management of HAE between countries.

Empfehlungen

On-demand treatment of HAE attacks

RECOMMENDATION 7

We **recommend** that attacks are treated with either intravenous C1 inhibitor, ecallantide or icatibant

96% agreement, evidence level A

7.1 On-demand treatment with C1 inhibitor

[...] The safety and tolerability of all available pdC1-INH are good, and few adverse events have been reported. The risk of allergic reactions is negligible. Modern pdC1-INH use has neither been associated with transmission of hepatitis B or C nor human immunodeficiency viruses.¹³⁹⁻¹⁴²

Ruconest (Pharming) is the only available recombinant human C1-INH (rhC1-INH). [...] RhC1-INH is indicated for on-demand treatment of all types of HAE attacks in adults and children (2 years or older).^{125,143} [...] Safety data from controlled and uncontrolled studies with rhC1-INH support a favorable safety profile. Transmission of human viruses is not a concern.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

7.2 On-demand treatment with the kallikrein inhibitor ecallantide

The kallikrein inhibitor ecallantide (Kalbitor; Takeda) is licensed only in the United States and a few Latin American countries for the on-demand treatment of all types of HAE attacks in HAE-1/2 patients aged 12 years and older.^{118,150} [...] The main safety concern is potentially serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, which was reported in 3% - 4% of treated patients. The drug, therefore, should only be administered by a health care professional with appropriate medical support to manage anaphylaxis.^{118,123,151,152}

7.3 On-demand treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant

[...] The safety and tolerability of icatibant are good, although transient local injection site reactions (erythema, wheal, pruritus and burning sensation) may occur. Allergic reactions have not been reported.^{121,157-159}

118. Takeda. Kalbitor prescribing information. 2020. https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbi tor_USA_ENG.pdf. Accessed August 16, 2021.
121. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-541.
123. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(6):523-529.
125. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):821-827 e814.
139. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):247-254.
140. Gröner A, Nowak T, Schäfer W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion*. 2012;52(10):2104-2112.
141. Simon TL, Kalina U, Laske R, Mycroft S, Widmer E, Roth NJ. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(2):99-107.
142. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AH, et al. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals*. 2007;35(3):173-181.
143. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):562-568.
147. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739-752.
148. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, et al. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: european open-label extension study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):929-935.
149. Riedl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor in the management of hereditary angioedema. *Clin Drug Investig*. 2015;35(7):407-417.
150. DyaxCorp. Withdrawal of Kalbitor at EMA. 2011.
151. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-531.
152. Craig TJ, Li HH, Riedl M, et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):206-212. e204.
157. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1497-1503.
158. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(6):779-788.
159. Farkas H, Kóhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):447-460.

LONG -TERM PROPHYLACTIC TREATMENT OF HAE

Plasma-derived C1-INH

RECOMMENDATION 15

We **recommend** the use of plasma-derived C1 inhibitor as first-line long-term prophylaxis

87% agreement, evidence level A

Plasma-derived C1-INH is currently a preferred LTP agent for the prevention of HAE attacks, and we recommend its use as first-line long-term prophylaxis (Recommendation 15).^{126,197,205,213–216}

Approved product indications vary around the world. Dosing should be twice a week based upon the half-life of pdC1-INH. Dose and/or frequency may need adjustment for optimum efficacy.^{126,217–220}

Recent studies show that subcutaneous twice-weekly administration of pdC1-INH at a dose of 60 U per kilogram bodyweight provided very good and dose-dependent preventive effects on the occurrence of HAE attacks.²⁰⁵ The subcutaneous route may provide more convenient administration as well as maintain improved steady-state plasma concentrations of C1-INH compared to LTP with intravenous C1-INH, allowing for better symptom control.^{221–224}

Appropriate vaccination for hepatitis A and B should be generally considered for patients in regular/repeated administration of human plasma-derived products including C1 inhibitor.^{140,141} Routine prophylaxis with pdC1-INH has been shown to be safe and effective, and it improves quality of life in patients with relatively frequent HAE attacks compared with acute treatment of individual HAE attacks.^{210,222,223,225–227}

Thromboembolic events due to C1-INH concentrate use in HAE are rare, and patients who experience such events often have underlying thromboembolic risk factors (eg, implanted central venous catheters).^{228–233}

There are no known interactions with other medicinal products. Tachyphylaxis seems rare with only one report of increasing doses required to prevent attacks when C1-INH concentrate is used regularly for prophylaxis.²³⁴

Referenzen

126. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-522.
140. Gröner A, Nowak T, Schäfer W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate Transfusion. 2012;52(10):2104-2112.
141. Simon TL, Kalina U, Laske R, Mycroft S, Widmer E, Roth NJ. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(2):99-107.
205. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-1140.
213. Aygören-Pursun E, Soteres DF, Nieto-Martinez SA, et al. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):553-561.
214. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*. 2013;162(5):1017–1022.e1011-1012.
215. Lumry WR, Martinez-Saguerl, Yang WH, et al. Fixed-dose subcutaneous C1-inhibitor liquid for prophylactic treatment of C1-INH-HAE: SAHARA randomized study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1610-1618.e1614.
216. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. 2015;70(10):1319-1328.
217. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):77-84.
218. Giardino F, Cicardi M, Neri S. Use of subcutaneous-C1 INH for acute therapy and prophylaxis of a child with HAE. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(3):296-297.
219. Kruger R, Dahlinger N, Magerl M, von Bernuth H, Wahn V. Daily subcutaneous administration of human C1 inhibitor in a child with hereditary angioedema type 1. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):223-224.
220. Weller K, Kruger R, Maurer M, Magerl M. Subcutaneous self-injections of C1 inhibitor: an effective and safe treatment in a patient with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(1):91-93.
221. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor

for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1733-1741. e1733.

222. Andarawewa S, Aygoren-Pursun E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. *Clin Case Rep.* 2021;9(3):1273-1275.

223. Weller K, Maurer M, Fridman M, Supina D, Schranz J, Magerl M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):143-151.

224. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:13.

225. Hahn J, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Hoffmann TK, Greve J. Successful long-term prophylactic treatment with subcutaneous C1 esterase inhibitor in a patient with hereditary angioedema. *J Pharm Pract.* 2020;33(6):907-911.

226. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673-679.

227. Rasmussen ER, Aagaard L, Bygum A. Real-life experience with long-term prophylactic C1 inhibitor concentrate treatment of patients with hereditary angioedema: effectiveness and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(5):476-477.

Lanadelumab

RECOMMENDATION 16

We **recommend** the use of lanadelumab as first-line long-term prophylaxis

89% agreement (strong recommendation), evidence level A

Lanadelumab is a subcutaneously injectable, fully human, antiactive plasma kallikrein monoclonal antibody (IgG1/ κ -light chain). It is a preferred LTP agent for the prevention of HAE attacks due to its efficacy and the fact it is administered subcutaneously. We, therefore, recommend the use of lanadelumab as first-line LTP (Recommendation 16).^{195,235–237}

It is typically administered as 300 mg every 2 weeks; however, a dosing interval of 300 mg every 4 weeks may be considered if a patient is well controlled (eg, attack free).^{196,238} It appears safe with the rate of adverse events not appreciably higher among patients who received lanadelumab than among those who received placebo.^{195,204}

Referenzen

195. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(20):2108-2121.

196. Buttgerit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE: a real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3744-3751.

204. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE study. *Allergy.* 2022;77(3):979-990.

235. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017;376(8):717-728.

236. Chyung Y, Vince B, Jarrobino R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(4):460-466. e462.

237. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2020;75(11):2879-2887.

238. Takeda. Prescribing Information Lanadelumab 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>. Accessed August 21, 2021.

Berotrastat

RECOMMENDATION 17

We **recommend** the use of berotrastat as first-line long-term prophylaxis

81% agreement, evidence level A

Berotrastat is a plasma kallikrein inhibitor that binds to plasma kallikrein and inhibits its proteolytic activity. It is a preferred LTP agent for the prevention of HAE attacks due to its efficacy and the fact it is an oral medication (Recommendation 17).^{206,239,240} It is typically administered as 150 mg orally with food with dose reductions to 110 mg in some regions where it is licensed based on if there is hepatic impairment, use of P-glycoprotein or BCRP inhibitors (drug interactions) or patients experience gastrointestinal symptoms on the 150-mg dose.²⁴¹ Berotrastat appears safe, with the most common side effects being gastrointestinal reactions, including abdominal pain, vomiting, and diarrhea, which occurred more frequently in patients receiving 150 versus 110 mg or placebo.²⁴⁰ These reactions generally occurred early after initiation of treatment with Berotrastat, became less frequent with time and typically self-resolved.^{242,243}

Summary: plasma-derived C1-INH, lanadelumab and berotrastat

Taken together, this guideline recommends any of the three medications for the first-line long-term prophylactic treatment of patients with HAE-1/2, ie, plasma-derived C1-INH, lanadelumab and berotrastat, based on the results of randomized controlled clinical trials.^{126,205,235,240} Where all three first-line LTP medications are available, the choice of which one to use should be made by shared decision making.²⁴⁴ This guideline encourages studies that compare the efficacy and safety of first-line LTP medications and the identification of predictors of treatment responses. Currently, there is not enough evidence to recommend any of these three treatment options over each other. Where none of the three recommended first-line LTP treatments are available, efforts should aim to change this. Alternative options for LTP, in the absence of all three first-line LTP treatments, include the off-label use of intravenous recombinant C1-INH.²⁴⁵ Importantly, first-line LTP treatments should be initiated as approved. For lanadelumab, and to some extent for C1-INH, adapting the dose and/or treatment interval, after achieving complete response, can decrease treatment burden.^{196,219,220} Changes in the dose or the treatment intervals should be based on data obtained using patient-reported outcome measures. Poor control should prompt treatment optimization including consideration of switching LTP medication to improve efficacy.^{198,201,246,247}

Referenzen

126. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):513-522.
196. Buttgereit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE: a real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3744-3751.
198. Hahn J, Trainotti S, Wigand MC, Schuler PJ, Hoffmann TK, Greve J. Prospective analysis in patients with HAE under prophylaxis with lanadelumab: a real-life experience. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(10):978-983.
201. Zarnowski J, Rabe M, Kage P, Simon JC, Treudler R. Prophylactic treatment in hereditary angioedema is associated with reduced anxiety in patients in Leipzig, Germany. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:18.
205. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131-1140.
206. Wedner HJ, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of berotrastat (BCX7353) as an oral prophylactic therapy for hereditary angioedema: results of APeX-2 through 48 weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2305-2314. e2304.
219. Kruger R, Dahlinger N, Magerl M, von Bernuth H, Wahn V. Daily subcutaneous administration of human C1 inhibitor in a child with hereditary angioedema type 1. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(2):223-224.
220. Weller K, Kruger R, Maurer M, Magerl M. Subcutaneous self-injections of C1 inhibitor: an effective and safe treatment in a patient with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(1):91-93.
235. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017;376(8):717-728.
239. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotrastat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: a phase 3 randomized trial. *Allergy.* 2021;76(6):1789-1799.

240. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379(4):352-362.
241. BioCryst. Prescribing information Orladeyo. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo>. Accessed August 21, 2021
245. Valerieva A, Caccia S, Cicardi M. Recombinant human C1 esterase inhibitor (Conestat alfa) for prophylaxis to prevent attacks in adult and adolescent patients with hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):707-718.
246. Castaldo AJ, Jervelund C, Corcoran D, Boysen HB, Christiansen SC, Zuraw BL. Assessing the cost and quality-of-life impact of on-demand-only medications for adults with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(2):108-117.
247. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):94.

Androgens

RECOMMENDATION 18

We **recommend** the use of androgens only as second-line long-term prophylaxis

89% agreement, evidence level C

Attenuated androgens have traditionally been used for long-term prophylaxis of HAE-1/2.^{248–252} Androgen derivatives have been demonstrated to be effective in HAE-1/2, and the oral administration facilitates their use.^{248,253} However, androgens must be regarded critically, especially in light of their adverse androgenic and anabolic effects, drug interactions, and contraindications. Side effects are numerous and involve most patients; in other words, the absence of side effects is exceptional.^{250,254} Side effects appear to be dose-related. Virilization is the most feared complication in women; menstrual disorders and even amenorrhea as well as diminished libido and hirsutism are also common,^{255–257} as are weight gain, headache, myalgia, depression, and acne. Androgens may lead to virilization of the female fetus and are, therefore, absolutely contraindicated during pregnancy.^{258,259} In children and adolescents, therapy with androgens may interfere with the natural growth and maturation process. In addition, androgens are subject to numerous contraindications and show interactions with many other drugs (eg, statins and antidepressants).^{211,260,261} Careful surveillance is imperative in long-term prophylaxis with androgens.

In addition to clinical tests and examinations and questioning of the patient, semiannual blood and urine tests (standard urine test strip) are needed, and at least once a year, an ultrasound of the liver should be performed.^{211,260,262,263} Because of this, androgens should not be used as first-line LTP, and we recommend using them only as second-line long-term prophylactic treatment (Recommendation 18).^{252,264}

Long-term prophylaxis with antifibrinolytics

Antifibrinolytics such as tranexamic acid are not recommended for long-term prophylaxis.

Data for their efficacy are largely lacking, but some patients may find them helpful.^{270–274}

They are primarily used where first-line prophylactic treatment options are not available and androgens are contraindicated. The safety profile of antifibrinolytics is good. The most common side effect is gastrointestinal upset. Contraindications/ precautions include the presence of thrombophilia or increased thrombotic risk or acute thrombosis, eg, deep venous thrombosis and pulmonary embolism. The doses of tranexamic acid used range from 30 to 50 mg/kg body weight daily divided into two or three doses to a maximum of 6 g per day. Dose-ranging studies and comparisons with other prophylactic medications have not been performed.^{6,7,272,275,276}

Referenzen

6. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):629-637.
7. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S30-S40
248. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;65(1):75-79.
249. Blackmore WP. Danazol in the treatment of hereditary angio-neurotic oedema. *J Int Med Res*. 1977;5(Suppl 3):38-43.

250. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153-161.
251. Farkas H, Czaller I, Csuka D, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema—a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419-426.
252. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444-1448.
254. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion.* 2009;49(9):1987-1995.
255. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(3):181-187.
256. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:205.
257. Bouillet L, Gompel A. Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(4):505-511.
258. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(3):212-215.
259. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med.* 1982;96(5):672-673.
260. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(4):281-288. e287.
261. Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. *Clin Ther.* 2010;32(5):909-914.
262. Johnston DT, Henry Li H, Craig TJ, et al. Androgen use in hereditary angioedema: a critical appraisal and approaches to transitioning from androgens to other therapies. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(1):22-29.
263. Craig TJ. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(3):225-231
264. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Methyltestosterone therapy in hereditary angioedema. *Ann Intern Med.* 1977;86(3):306-308.
270. Lundh B, Laurell AB, Wetterqvist H, White T, Granerus G. A case of hereditary angioneurotic oedema, successfully treated with epsilon-aminocaproic acid. Studies on C'1 esterase inhibitor, C'1 activation, plasminogen level and histamine metabolism. *Clin Exp Immunol.* 1968;3(7):733-745.
271. Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child.* 1974;49(8):636-640.
272. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192(4):293-298.
273. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287(9):452-454.
274. Lundh B. Tranexamic acid in hereditary angioneurotic edema—a progress report. *N Engl J Med.* 1973;288(1):53.
275. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308-320.
276. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):153-161.

MANAGEMENT OF HAE- 1/2 IN CHILDREN

Therapy of HAE in children

RECOMMENDATION 21

- We recommend C1 inhibitor or icatibant be used for the treatment of attacks in children under the age of 12. 94% agreement, evidence level A

Hintergrundinfos:

Like adults, all pediatric HAE-1/ 2 patients need to have a treatment action plan (see below) and on-demand therapy (Recommendation 21).^{143,214,307-309} C 1-INH and icatibant are the only approved on-demand treatments for children with HAE-1/ 2.^{116,117,119,120} Both are effective, well tolerated and show a good safety profile. For abdominal attacks, parenteral fluid replacement may be required as children are more susceptible to hypovolemia and dehydration, and extravasation into the peritoneal cavity and the intestinal lumen can be substantial. When C1-INH and icatibant are not available, SDP is preferred over

FFP, but both are considered second-line treatment. Ecallantide is licensed for the use in adolescents in the United States.¹¹⁸

As in adults, preprocedural prophylaxis is recommended for medical, surgical, and dental procedures associated with any mechanical impact to the upper aerodigestive tract.^{165,166} Plasma- derived C1INH is the first- line preprocedural prophylactic option, and short courses of attenuated androgens should only be used second line, when C1- INH concentrate is not available. With either option, on demand therapy should be available because short- term prophylaxis is not 100% effective.¹⁶⁸ The indications for long- term prophylaxis in adolescents are the same as in adults (see above). The preferred therapy in children younger than 12 years of age for long- term prophylaxis is pdC1- INH. The dosing interval and dose may need to be adjusted according to the individual response. When C1- INH concentrate is not available for long- term prophylaxis, antifibrinolytics (ie, tranexamic acid 20– 50 mg/kg) are preferred to androgens because of their better safety profile; however, efficacy is questioned by many, and data in support of its use are not available. Epsilon aminocaproic acid is less well tolerated than tranexamic acid. Androgens are not recommended for long- term prophylaxis in children and adolescents prior to Tanner Stage V. The administration of androgens requires careful safety monitoring. The continued need for regular prophylaxis with androgens and the dosing should be reviewed on a regular basis. Initial danazol dose for children is 2.5 mg/kg per day with subsequent adjustment, until symptom suppression or the maximum tolerated, or maximum recommended dose is reached, with a maximum single dose of 200 mg per day. Androgens result in masculinization and hypogonadism in boys and menstruation irregularities in girls. Unfavorable effects on behavior are possible. Reduction in ultimate body height may occur owing to the premature closure of epiphyseal growth plates.^{6,7,297– 299,310,311}

Primary prevention and other management considerations in children with HAE

Hinweis: Es werden folgende Informationen bei Kindern/Jugendlichen zur Verfügung gestellt (Keine konkrete Empfehlung verabschiedet):

As in adults, most attacks in children with HAE- 1/2 occur without an obvious trigger.³¹² Infections seem to be more common triggers of attacks in childhood. Compulsory and recommended vaccinations for children are safe, and the prevention of infections (eg, throat infections) may reduce the frequency of attacks. Medicinal products that can cause edema as an adverse effect are less frequently used in children. Treatment with an ACE inhibitor is less often necessary during childhood. However, early initiation of oral estrogen- containing contraceptives is increasingly common, may trigger attacks and should be avoided. Hormonal contraception with progesterone- only pills may benefit many young women with HAE- 1/2^{275,313,314} or at least should not increase attack frequency. Other triggers like strenuous physical activities involving mechanical trauma and emotional challenges (stress) are essential elements of childhood and adolescence.³¹⁵ Restrictions of suspected triggers should be individualized and sensibly applied, along with the use of prophylaxis where necessary, with the aim of avoiding any limitations in activities and lifestyle. The aim of HAE- 1/2 management at all ages is to normalize the lives of patients.^{297,316} Providing pediatric patients and their families with appropriate information is indispensable to support them to adopt a suitable lifestyle and to avoid complications. Educators, teachers, and health care personnel responsible for the child at day care or school should receive written information on the disease, with advice on the management of HAE attacks, including the urgency of treatment for airway attacks. C1- INH or icatibant for emergency use should be available at home, school, and travel including school field trips. An action plan is necessary, and the family and local hospital should have therapies available for emergency treatment, and this should be included in the treatment plan. All HAE patients have a potential for receiving human blood products. Vaccinations for hepatitis A and B are recommended by many experts.^{295,297} All patients should be considered to receive influenza vaccine and other routine vaccinations.

Referenzen für die Therapy of HAE in children (RECOMMENDATION 21):

143. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):562-568.

214. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*. 2013;162(5):1017–1022. e1011-1012.
307. Farkas H, Reshef A, Aberer W, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1671-1678. e1672.
308. Lumry W, Soteres D, Gower R, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):674-680.
309. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):909-911.
116. Shire. Cinryze prescribing information. 2021. http://pi.shire.com/PI/PDFs/Cinryze_USA_ENG.pdf. Accessed August 16, 2021.
117. CSL Behring. Berinert 500 prescribing information. 2021. [http:// cslbe hring.vo.llnwd.net/o33/u/centr al/PI/US/Beriner t/EN/Beriner t-Presc ribin g-Information.pdf](http://cslbehring.vo.llnwd.net/o33/u/central/PI/US/Beriner t/EN/Beriner t-Presc ribin g-Information.pdf). Accessed August 16, 2021.
118. Takeda. Kalbitor prescribing information. 2020. https://www.shire.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Accessed August 16, 2021.
119. PharmingGroup. Ruconest prescribing information. 2020. [https:// www.rucon est.com/wp-conte nt/uploa ds/Rucon est_PI_Apr20 20.pdf](https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/Ruconest_PI_Apr2020.pdf). Accessed August 16, 2021.
120. Takeda. Prescribing information icatibant. 2021. [https://www. shire conte nt.com/PI/PDFs/Firaz yr_USA_ENG.pdf](https://www.shire.com/PI/PDFs/Firazyr_USA_ENG.pdf). Accessed August 16, 2021
297. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300-313.
298. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160575.
299. Wahn V, Aberer W, Aygoren-Pursun E, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents -A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(8):974-989.
310. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Fust G. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):579-582. e571-572.
311. Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents-a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1339-1348.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025)
am 02.01.2025**

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees
2	((((C1 AND inhibitor*) OR "C1 INH" OR C1INH OR SERPING*) AND deficien*):ti,ab,kw
3	(hereditary OR congenital* OR inborn OR inherited OR familial):ti,ab,kw
4	(angioedema* OR (angio NEXT edema*) OR angiooedema* OR (angio NEXT oedema*) OR (angioneurotic NEXT edema*) OR (angioneurotic NEXT oedema*) OR (giant NEXT urticaria*) OR HAE OR (quincke* AND (edema* OR oedema*))) :ti,ab,kw
5	("HAE-C1-INH" OR "HAE-C1INH" OR "HAE-nC1-INH" OR "HAE-nC1INH" OR "HAE-nl-C1-INH" OR "HAE-nl-C1INH"):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR (#3 AND #4) OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und Systematische Reviews in PubMed am 02.01.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	angioedema[mh]
2	((C1[tiab] AND inhibitor*[tiab]) OR C1-INH[tiab] OR C1INH[tiab] OR SERPING*[tiab]) AND deficien*[tiab]
3	angioedema*[tiab] OR "angio edema*" [tiab] OR angiooedema*[tiab] OR "angio oedema*" [tiab] OR "angioneurotic edema*" [tiab] OR "angioneurotic oedema*" [tiab] OR "giant urticaria*" [tiab] OR "HAE" [tiab] OR (quincke*[tiab] AND edema*[tiab]) OR (quincke*[tiab] AND oedema*[tiab])
4	HAE-C1-INH[tiab] OR HAE-C1INH[tiab] OR HAE-nC1-INH[tiab] OR HAE-nC1INH[tiab] OR HAE-nl-C1-INH[tiab] OR HAE-nl-C1INH[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews
9	angioedema, hereditary[mh]
10	hereditary[tiab] OR congenital*[tiab] OR inborn[tiab] OR inherited[tiab] OR familial[tiab]
11	#9 OR #2 OR (#10 AND #3) OR #4
12	(#11) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	(#12) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
16	(#15) NOT (#8)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO

- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K.** Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2022(11):Cd013403. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013403.pub2>.
 2. **Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, et al.** Hereditary angioedema attacks in patients receiving long-term prophylaxis: a systematic review. Clin Rev Allergy Immunol 2024;67(1-3):83-95.
 3. **Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, AYGören-Pürsün E, et al.** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. Allergy 2022;77(7):1961-1990.
 4. **Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, AYGören-Pürsün E, et al.** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. World Allergy Organ J 2022;15(3):100627.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Beard N et al., 2022 [1]. Summary of findings

Summary of findings 2. Berotralstat compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

Berotralstat compared with placebo or active control for preventing HAE attacks						
Patient or population: children or adults with Types I or II HAE						
Settings: outpatient setting						
Intervention: berotralstat						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with berotralstat				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population 910 per 1000	573 per 1000 (355 to 910)	RR 0.63 (0.39 to 1.00)	37 (1)	 Low^a	—
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population The number of HAE attacks per week ranged across control groups from 0.55 to 0.95	The number of HAE attacks per week in the intervention groups was 0.39 attacks lower (0.74 lower to 0.05 lower)	—	130 (3)	 Low^a	—
Mortality (during follow-up)	Study population N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	No deaths reported.
Serious adverse events (during follow-up)	Study population 45 per 1000	35 per 1000 (1 to 1000)	RR 0.77 (0.02 to 24.03)	128 (3)	 Low^a	—
Quality of life Angioedema Quality of Life scale (lower score is better) (during follow-up)	Study population The mean change in quality of life ranged across control groups from 3.18 points to -9.69 points	The mean change in quality of life in the intervention group was 15.28 points lower (29.42 lower to 1.14 lower)	—	130 (3)	 Moderate^b	—
Disability Standardised mean difference (lower is better) (during follow-up)	Study population The mean change in disability ranged across control groups from 1.51 to -1.95	The mean change in disability in the intervention groups was 1.01 units lower (1.62 lower to 0.40 lower)	—	50 (2)	 Low^a	—
Adverse events (during follow-up)	Study population 761 per 1000	784 per 1000 (670 to 1000)	RR 1.03 (0.88 to 1.22)	128 (3)	 Moderate^b	—

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HAE: hereditary angioedema; N/A: not applicable; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded two levels for imprecision.

^bDowngraded one level for imprecision.

Summary of findings 3. C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

C1-INH compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: C1-INH(SC)

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with C1-INH(SC)				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		RR 0.29 (0.16 to 0.50)	43 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	810 per 1000	24 per 1000 (0 to 162)				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	45 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The mean number of HAE attacks per week in the control group was 0.93	The mean number of HAE attacks per week in the intervention group was 0.81 lower (0.98 lower to 0.64 lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported
	N/A	N/A				
Serious adverse events (during follow-up)	Study population		RR 0.34 (0.01 to 8.14)	44 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^b	—
	23 per 1000	8 per 1000 (0 to 187)				

Quality of life standardised mean difference (lower is better) (during follow-up)	Study population The mean change in quality of life in the control group was -0.87 units The mean change in quality of life in the intervention groups was 0.29 units lower (0.76 lower to 0.18 higher)	—	36 (1)	 Low ^a	—
Disability (any validated scale) (during follow-up)	Study population N/A N/A	N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
Adverse events (during follow-up)	Study population 663 per 1000 683 per 1000 (557 to 842)	RR 1.03 (0.84 to 1.27)	44 (1)	 Moderate ^c	—

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

C1-INH(SC): subcutaneous C1 esterase inhibitor; **CI**: confidence interval; **HAE**: hereditary angioedema; **N/A**: not applicable; **RR**: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded two levels for imprecision.

^bDowngraded three levels for imprecision.

^cDowngraded one level for imprecision.

Summary of findings 4. Plasma-derived C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

pdC1-INH compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: pdC1-INH

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with pdC1-INH				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	71 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The number of HAE attacks per week in the control group was 0.9	The number of HAE attacks per week in the intervention group was 0.53 attacks lower (0.58 lower to 0.48 lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported
	N/A	N/A				
Serious adverse events (during follow-up)	Study population		RR 0.54 (0.09 to 3.10)	71 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^b	—
	53 per 1000	29 per 1000 (5 to 164)				
Quality of life Angioedema Quality of Life Score (lower score is better) (during follow-up)	Study population		—	31 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The mean change in quality of life in the control group was -6.86	The mean change in quality of life in the intervention group was 3.49 points lower (10.86 lower to 3.88 higher)				
Disability (any validated scale) (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.05 (0.78 to 1.42)	71 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	561 per 1000	589 per 1000 (438 to 797)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HAE: hereditary angioedema; N/A: not applicable; pdC1-INH: plasma-derived C1 esterase inhibitor; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded two levels for imprecision.

^bDowngraded three levels for imprecision.

Summary of findings 5. Nanofiltered C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

C1-INH-nf compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: C1-INH-nf

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with C1-INH-nf				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	22 (1)	⊕○○○ Very low^a	—
	The mean number of HAE attacks per week in the control group was 1.06	The mean number of HAE attacks per week in the intervention group was 0.53 lower (0.78 lower to 0.28 attacks per week lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported.
	N/A	N/A				
Serious adverse events	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.

(during follow-up)	N/A	N/A				
Quality of life	Study population		—	16	⊕⊕⊕⊕	—
standardised mean difference				{1}	Very low^a	
(lower is better)						
(during follow-up)	The mean change in quality of life in the control group was 4.85 units	The mean change in quality of life in the intervention group was 0.91 units lower (1.64 lower to 0.18 lower)				
Disability	Study population		—	16	⊕⊕⊕⊕	—
standardised mean difference				{1}	Very low^a	
(lower is better)						
(during follow-up)	The mean change in disability in the control group was -0.71	The mean change in disability in the intervention group was 0.84 units lower (1.57 lower to 0.12 lower)				
Adverse events	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
(during follow-up)	N/A	N/A				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

C1-INH-nf: nanofiltered C1 esterase inhibitor; **CI:** confidence interval; **HAE:** hereditary angioedema; **N/A:** not applicable; **RR:** risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded three levels for imprecision.

Summary of findings 6. Recombinant human C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

rhC1-INH compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: rhC1-INH

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with rhC1-INH				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	32 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^a	—
	The number of HAE attacks in the control group was 1.8 per week	The number of HAE attacks per week in the intervention groups was 0.92 attacks lower (1.31 lower to 0.53 lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported.
	N/A	N/A				
Serious adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.50 (0.06 to 34.66)	29 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^a	No events reported in the placebo group, 1 event reported in the rhC1-INH group.
	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)				
Quality of life standardised mean difference (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Disability (any validated scale) (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.39 (0.71 to 2.70)	29 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	—
	286 per 1000	398 per 1000 (203 to 772)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HAE: hereditary angioedema; N/A: not applicable; rhC1-INH: recombinant human C1 esterase inhibitor; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded three levels for imprecision.

^bDowngraded two levels for imprecision.

Summary of findings 7. Lanadelumab compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

Lanadelumab compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: lanadelumab

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with lanadelumab				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	83 (2)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The number of HAE attacks per week ranged across control groups from 0.37 to 0.49	The number of HAE attacks per week in the intervention groups was 0.41 attacks lower (0.48 lower to 0.35 lower)				
Mortality	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-312

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), federführend Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA)
Datum der Erstellung	10. Februar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Grundsätzlich kommen zwei verschiedene therapeutische Strategien beim hereditären Angioödem durch C1-INH-Mangel (HAE-C1-INH) zur Anwendung: Entweder werden die Attacken behandelt, sobald sie für den Patienten erkennbar sind (on-demand-Therapie, Bedarfstherapie) oder es wird eine Dauertherapie durchgeführt, deren Ziel die Vermeidung der Attacken ist (Prävention, Prophylaxe) (Bork et al. 2019, Leitlinie AWMF-Register-Nr. 061-029).
Zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren kommen in Frage:
1. Lanadelumab Lanadelumab ist ein voll humaner, monoklonaler Antikörper, der an Plasma-Kallikrein bindet und es hierdurch hemmt. Dadurch wird die Spaltung von HMWK inhibiert und damit auch die Freisetzung des vasoaktiven Bradykinins, das zur Ödembildung führt. In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 125 Patienten zeigte sich eine signifikante Attackenreduktion bei den mit Lanadelumab behandelten Patienten (Banerji, Riedl et al. 2018). Die Studie lief über 26 Wochen. Weitere Analysen zeigten, dass die Wirkung frühzeitig einsetzt und über die gesamte Studienzeit anhielt (Riedl, Maurer et al. 2020). Eine Open-Label-Studie mit Lanadelumab zeigte ähnliche Resultate (Banerji, Bernstein et al. 2022). In der Open-Label Extension über 132 Wochen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) sowie eine gute Krankheitskontrolle gemessen mit dem Angioedema Control Test (ACT) (C1 et al. 2023).

Lanadelumab wird subkutan appliziert. Die Dosierung beträgt 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen. Bei Attackenfreiheit kann eine Dosisreduktion auf 300 mg alle 4 Wochen Lanadelumab in Erwägung gezogen werden.

2. C1-INH-Konzentrat aus Plasma (intravenöse oder subkutane Therapie)

a) intravenöse Therapie

In einer randomisierten und kontrollierten cross-over-Studie (22 Patienten in 2 12-Wochen-Perioden) reduzierte das nanofiltrierte C1-INH-Konzentrat Cinryze® in einer Dosierung von 1000 IE zweimal wöchentlich die HAE-Attackenzahl von 12,7 auf 6,3. Die Schwere und Dauer der verbliebenen Attacken war signifikant geringer (Zuraw, Busse et al. 2010). Cinryze® wurde im Oktober 2008 für die Langzeitprophylaxe in den USA zugelassen und im Juni 2011 auch in Europa (Shire, UK). Seit 2017 ist Cinryze® auch für Kinder - ab dem 6. Lebensjahr - für die Prophylaxe des HAE-C1-INH in der EU zugelassen.

Die meisten Patienten, die eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat durchführen, injizieren sich das Medikament selbst oder erhalten es durch Angehörige bzw. durch Heimtherapie-Firmen. Patienten müssen für solch eine Therapie mit häufigen intravenösen Injektionen geeignet sein und geschult werden.

b) subkutane Prävention

Im Jahr 2017 wurde eine Studie mit subkutan applizierten C1-INH bei zur Prävention von HAE-Attacken publiziert (Longhurst, Cicardi et al. 2017). In einem Cross-over-Design erhielten die Patienten 40 oder 60 IU CSL830 (subkutan appliziertes volumenreduziertes C1-INH-Konzentrat) und Placebo zweimal pro Woche. Die Resultate zeigten eine hohe Attackenreduktion bei CSL830 gegenüber Placebo. Die Open-Label Extensionsstudie über bis zu 140 Wochen bestätigte die Ergebnisse (Craig et al. 2022). Ein großer Teil der Patientinnen und Patienten war während der Studie attackenfrei.

In den USA wurde CSL380 2017 unter dem Namen HAEGARDA zur Langzeitprophylaxe des HAE-C1-INH zugelassen. In Deutschland sind in Analogie hierzu „Berinert 2000 IE“ und „Berinert 3000 IE“ für die Prävention von HAE-Attacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-INH-Mangel zugelassen.

3. Berotralstat

Berotralstat ist ein neuartiger Plasma-Kallikrein-Inhibitor. Er bindet an Kallikrein und hemmt dessen proteolytische Aktivität und damit die Entwicklung von HAE-Attacken. Er ist für die routinemäßige Prophylaxe von Schwellungsattacken beim HAE in Deutschland zugelassen. Eine besondere Eigenschaft des Berotralstat ist die Wirksamkeit bei oraler Applikation. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie zeigte sich Berotralstat bei einmal-täglicher, oraler Gabe signifikant wirksam (Zuraw, Lumry et al. 2020). Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinale Symptome sowie Kopfschmerz. Die open-label Extension der Phase 2 zeigte eine gute Verträglichkeit über 48 Wochen (Farkas H et al. 2021). Langzeitdaten der Phase 3 Studie über 96 Wochen zeigten signifikante Verbesserungen der Attackenraten, des on-demand-Medikamentenverbrauchs sowie der Lebensqualität. 93% waren Attackenfrei (Kiani-Alikhan et al. 2024).

4. Gestagene

Gestagene können bei der Behandlung von Frauen mit einem HAE-C1-INH hilfreich sein. Eine Zulassung oder RCT-Studien hierzu gibt es nicht, jedoch Berichte über Therapieerfolge in Fallserien (Bouillet, Longhurst et al. 2008, Saule, Boccon-Gibod et al. 2013). Desogestrel ist eine „progesteron-only-pill“ (POP). Etwa zwei Drittel der Frauen berichteten unter Gestagen über eine Symptomverbesserung. Bei 7 Frauen kam es dagegen zu einer Verstärkung der HAE-C1-INH-

Symptomatik (Longhurst 2013). Die Dosierung entspricht derjenigen, wie sie bei Antikonception empfohlen wird. An Nebenwirkungen sind u.a. Gewichtszunahme und Zwischenblutungen möglich. Eine Progesterontherapie sollte nicht mit einer Androgentherapie oder Tranexamsäurebehandlung kombiniert werden. Der günstige Effekt einer Progesterontherapie ist allgemein deutlich geringer als der einer Prophylaxe mit Lanadelumab, C1-INH-Konzentrat oder mit abgeschwächten Androgenen.

4. Attenuierte Androgene

Seit 1976 werden abgeschwächte Androgenderivate für eine Langzeitprophylaxe eingesetzt, dementsprechend gibt es genügend Erfahrungen über Wirksamkeit und Sicherheit. Verwendet werden Danazol und Oxandrolon. Stanazolol ist nicht mehr verfügbar. Die Wirksamkeit der Androgene ist hoch. In einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit Danazol (600 mg pro Tag) versus Placebo an insgesamt 9 Patienten senkte Danazol die Attackenanzahl signifikant (2,2% versus 93,6%) (Gelfand, Sherins et al. 1976). Obwohl in dieser Studie alle Patienten an Gewicht zunahmten und alle 5 Frauen Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhoe (4 von 5) beschrieben, wurden die Nebenwirkungen als „minimal“ beschrieben. Allerdings wird eine so hohe Dosis Danazol heute nicht mehr empfohlen, verwendet werden maximal 200 mg pro Tag.

Eine nicht-randomisierte Studie untersuchte unerwünschte Ereignisse, die durch Langzeitprophylaxe mit den abgeschwächten Androgenen Danazol und Stanazolol verursacht wurden, und verglich diese unerwünschten Ereignisse mit den Raten bei Personen mit HAE, die keines der beiden Medikamente erhalten hatten (Cicardi et al. 1997). Die Teilnehmer hatten die abgeschwächten Androgene im Median 125,5 Monate lang eingenommen (Spanne: 22 bis 273 Monate). Es zeigte sich eine dosisabhängige Inzidenz von Menstruationsstörungen bei 50% der prämenopausalen Frauen und eine dosisabhängige Zunahme des Körpergewichts bei 28% aller Teilnehmer. Hypertonie war auch häufiger bei Personen, die Danazol einnahmen, als bei unbehandelten Kontrollen.

In einer 2008 publizierten Studie waren 46% der Patienten unter Danazol vollkommen erscheinungsfrei oder hatten 1 oder weniger Attacken pro Jahr (Bork, Bygum et al. 2008). Nicht alle Patienten sprechen auf eine Androgen-Behandlung an. Bei einem Teil der Patienten kann die Wirksamkeit nach einigen Jahren nachlassen (Fust, Farkas et al. 2011). Die möglichen Nebenwirkungen sind zahlreich und umfassen u.a. Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen und Virilisierung bei weiblichen Patienten sowie Hepatotoxizität, Depression, arterielle Hypertonie und hämorrhagische Zystitis bei langdauernder Anwendung. Vereinzelt sind Leberzelladenome aufgetreten, bei einigen wenigen Patienten auch Leberzellkarzinome. In einer Langzeit-Beobachtungsstudie waren nur 21 % der Danazol-Patienten frei von Nebenwirkungen und 30 von 118 Patienten beendeten die Danazol-Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen (Bork, Bygum et al. 2008).

Attenuierte Androgene sind in Deutschland nicht zugelassen, sie müssen über die internationale Apotheke bezogen werden. Es ist empfehlenswert, eine solche Behandlung - wenn überhaupt erwogen - in einem HAE-Behandlungszentrum durchführen zu lassen. Die Anzahl der mit Danazol behandelten Patienten ist in Deutschland wesentlich zurückgegangen.

5. Tranexamsäure

Zwei antifibrinolytische Agentien haben sich beim HAE-C1-INH als wirksam erwiesen, Epsilonaminocaprinsäure (EACA) und Tranexamsäure. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit 16 g EACA täglich versus Placebo zeigte sich bei 4 Patienten eine signifikante Wirksamkeit der EACA (Frank, Sargent et al. 1972). In einer weiteren Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit Tranexamsäure zeigte sich bei den meisten Patienten eine deutliche Besserung des HAE-C1-INH durch Tranexamsäure (Sheffer, Austen et al. 1972). Seit 1972 wird Tranexamsäure zur Langzeitbehandlung des HAE-C1-INH eingesetzt (Blohme 1972), es ist besser verträglich als EACA. Die Wirksamkeit von Tranexamsäure (Cyklokapron®) ist bei

Erwachsenen im Allgemeinen deutlich geringer als die von attenuierten Androgenen. Bei der Langzeitprophylaxe ist die Tranexamsäure wegen Wirksamkeitsmangel praktisch verlassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt keine Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei „Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE)“, die regelhaft berücksichtigt werden.

Die Einschätzung der Wirksamkeit beruht auf den Resultaten der RCTs. Head-to-head-Studien sind nicht vorhanden.

Die internationalen Leitlinien empfehlen grundsätzlich (Recommendation 14), dass bei allen Pat. mit HAE bei jedem Arztbesuch die Indikation für eine Langzeitprophylaxe abhängig von der Krankheitsaktivität, Krankheitslast und Krankheitskontrolle sowie den Patientenpräferenzen erwogen werden soll (Maurer M et al. 2022). Als First-Line Langzeitprophylaxe werden (Recommendation 15-17) aus Plasma gewonnenes C1-Inhibitor-Konzentrat, Lanadelumab und Berotralstat empfohlen. Nur als Second-Line werden Androgene empfohlen (Recommendation 18). Nicht empfohlen werden Antifibrinolytika wie Tranexamsäure (Maurer M et al. 2022).

Ein Cochrane-Analyse randomisierter kontrollierter Studien zur medikamentösen Langzeitprophylaxe des HAE bei Kindern und Erwachsenen, die Daten bis zum 3. August 2021 umfasste, identifizierte 15 Studien mit 912 Teilnehmern (Beard N et al. 2022). Die Studien untersuchten Avoralstat (nicht in Deutschland zugelassen), Berotralstat sowie subkutane und intravenöse C1-INH-Konzentrate, Danazol und Lanadelumab. Studien zur prophylaktischen Anwendung von Tranexamsäure fanden sich nach den Autoren nicht (Kommentar: die unter 5. Hier benannten Studien sind so alt, dass sie mit den Cochrane Suchmethoden nicht gefunden wurden).

Das Fazit der Cochrane-Analyse-Autoren: Die verfügbaren Daten legen nahe, dass Berotralstat, C1-INH (subkutan, Plasmaderivat, nanofiltriert und rekombinant), Danazol und Lanadelumab effektiv sind, um das Risiko oder die Häufigkeit (oder beides) von HAE-Attacken zu verringern. Darüber hinaus verringern C1-INH und Lanadelumab die Schwere von Durchbruchattacken (Daten für andere Medikamente lagen nicht vor). Avoralstat, Berotralstat, C1-INH (alle Formen) und Lanadelumab steigern die Lebensqualität und erhöhen nicht das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Nebenwirkungen. Es ist möglich, dass Danazol, subkutanen C1-INH und rekombinantes menschliches C1-INH wirksamer sind als Berotralstat und Lanadelumab bei der Verringerung des Risikos von Durchbruchattacken pro Woche, aber die geringe Anzahl von Studien und die geringe Größe der Studien bedeuten, dass die Evidenzqualität gering ist. Dies und das Fehlen von Direktvergleichen ermöglichten keine konkreten Schlussfolgerungen über die relative Wirksamkeit der Medikamente.

Kürzliche Real-World-Daten in England zeigten verminderte Attackenraten unter 6-monatiger Anwendung von Berotralstat im Vergleich zu den drei Monaten vorher unter einer Langzeitprophylaxe mit attenuierten Androgenen bzw. Tranexamsäure (Ahuja M et al. 2023).

In Einzelfällen lässt die Venensituation eine intravenöse Langzeitprophylaxe nicht zu, so dass auf Medikamente mit anderer Applikationsform ausgewichen werden muss.

Eine kürzlicher Bericht aus acht deutschen Angioödem-Zentren über ihre Erfahrungen mit der Umsetzung der internationalen Leitlinie fasst zusammen, dass die Therapieauswahl für die Langzeitprophylaxe beim HAE individuell ist und regelmäßig angepasst werden muss, da auch der Verlauf der Erkrankung beim einzelnen Patienten unterschiedlich ist (Greve J et al. 2024). Ein Übersichtsartikel zu Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen steht ebenfalls zur Verfügung (Fasshauer et Wedi 2024) und fasst die aktuell zugelassenen Therapien zur Langzeitprophylaxe ≥ 12 Jahre (pdC1-INH 2000/3000, pdC1-INH 500, Lanadelumab und Berotralstat) zusammen.

Referenzliste:

Ahuja, M., Dorr, A., Bode, E., Boulton, A. P. R., Buckland, M., Chee, S., Dalley, C., Denman, S., Ekbote, A., Elkhaila, S., El-Shanawany, T., Eren, E., Herwadkar, A., Garcez, T., Ghanta, H., Grammatikos, A., Grigoriadou, S., Jain, R., Lorenzo, L., Manson, A., ... Kiani-Alikhan, S. (2023). Berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema-Real-world evidence data from the United Kingdom. *Allergy* 78(5): 1380–1383.

Banerji, A., J. A. Bernstein, D. T. Johnston, W. R. Lumry, M. Magerl, M. Maurer, I. Martinez-Saguer, A. Zanichelli, J. Hao, N. Inhaber, M. Yu, M. A. Riedl and H. O. Investigators (2022). "Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study." *Allergy* 77(3): 979-990.

Banerji, A., M. A. Riedl, J. A. Bernstein, M. Cicardi, H. J. Longhurst, B. L. Zuraw, P. J. Busse, J. Anderson, M. Magerl, I. Martinez-Saguer, M. Davis-Lorton, A. Zanichelli, H. H. Li, T. Craig, J. Jacobs, D. T. Johnston, R. Shapiro, W. H. Yang, W. R. Lumry, M. E. Manning, L. B. Schwartz, M. Shennak, D. Soteres, R. H. Zaragoza-Urdaz, S. Gierer, A. M. Smith, R. Tachdjian, H. J. Wedner, J. Hebert, S. M. Rehman, P. Staubach, J. Schranz, J. Baptista, W. Nothaft, M. Maurer and H. Investigators (2018). "Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 320(20): 2108-2121.

Beard, N., Frese, M., Smertina, E., Mere, P., Katelaris, C., & Mills, K. (2022). Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 11(11), CD013403.

Blohme, G. (1972). "Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study." *Acta Med Scand* 192(4): 293-298.

Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Biedermann T, Greve J, Hartmann K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Ott H, Schauf L, Staubach P, Wedi B. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 28: 16–29 (2019).

Bork, K., A. Bygum and J. Hardt (2008). "Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients." *Ann Allergy Asthma Immunol* 100(2): 153-161.

Bouillet, L., H. Longhurst, I. Boccon-Gibod, K. Bork, C. Bucher, A. Bygum, T. Caballero, C. Drouet, H. Farkas, C. Massot, E. W. Nielsen, D. Ponard and M. Cicardi (2008). "Disease expression in women with hereditary angioedema." *Am J Obstet Gynecol* 199(5), 484-e1.

Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A (1997). Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 2:194-6

Craig, T., Feuersenger, H., Pragst, I., & Dang, J. (2022). Prophylactic therapy with subcutaneous C1-inhibitor is associated with sustained symptom control in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 43(3): 202–208.

Farkas, H., Stobiecki, M., Peter, J., Kinaciyan, T., Maurer, M., Aygören-Pürsün, E., Kiani-Alikhan, S., Wu, A., Reshef, A., Bygum, A., Fain, O., Hagin, D., Huissoon, A., Jeseňák, M., Lindsay, K., Panovska, V. G., Steiner, U. C., Zubrinich, C., Best, J. M., Cornpropst, M., ... Sheridan, W. P. (2021). Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. *Clin Trans Allergy*, 11(4), e12035.

Fasshauer M, Wedi B. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents: New treatment options. *Allergol Select.* 2024;8:336-345.

Frank, M. M., J. S. Sargent, M. A. Kane and D. W. Alling (1972). "Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study." *N Engl J Med* 286(15): 808-812.

Fust, G., H. Farkas, D. Csuka, L. Varga and K. Bork (2011). "Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema." *Eur J Clin Invest.*

Gelfand, J. A., R. J. Sherins, D. W. Alling and M. M. Frank (1976). "Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities." *N Engl J Med* 295(26): 1444-1448.

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.

Kiani-Alikhan, S., Gower, R., Craig, T., Wedner, H. J., Kinaciyan, T., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bernstein, J. A., Anderson, J., Collis, P., Johnston, D. T., Desai, B., Tomita, D., Gagnon, R., Tachdjian, R., Soteres, D. F., Farkas, H., Caballero, T., McNeil, D., Jacobs, J., ... APeX-2 investigators (2024). Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 12(3), 733–743.e10.

Longhurst, H., M. Cicardi, T. Craig, K. Bork, C. Grattan, J. Baker, H. H. Li, A. Reshef, J. Bonner, J. A. Bernstein, J. Anderson, W. R. Lumry, H. Farkas, C. H. Katelaris, G. L. Sussman, J. Jacobs, M. Riedl, M. E. Manning, J. Hebert, P. K. Keith, S. Kivity, S. Neri, D. S. Levy, M. L. Baeza, R. Nathan, L. B. Schwartz, T. Caballero, W. Yang, I. Crisan, M. D. Hernandez, I. Hussain, M. Tarzi, B. Ritchie, P. Kralickova, M. Guilarte, S. M. Rehman, A. Banerji, R. G. Gower, D. Bensen-Kennedy, J. Edelman, H. Feuersenger, J. P. Lawo, T. Machnig, D. Pawaskar, I. Pragst, B. L. Zuraw and C. Investigators (2017). "Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor." *N Engl J Med* 376(12): 1131-1140.

Longhurst, H. J. (2013). "Hereditary and other orphan angioedemas: a new prophylactic option at last?" *Clin Exp Allergy* 43(4): 380-382.

Lumry, W. R., Maurer, M., Weller, K., Riedl, M. A., Watt, M., Yu, M., Devercelli, G., Meunier, J., Banerji, A., & HELP OLE Study Group (2023). Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 131(1): 101–108.e3.

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.

Riedl, M. A., M. Maurer, J. A. Bernstein, A. Banerji, H. J. Longhurst, H. H. Li, P. Lu, J. Hao, S. Juethner, W. R. Lumry and H. Investigators (2020). "Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks." *Allergy* 75(11): 2879-2887.

Saule, C., I. Boccon-Gibod, O. Fain, G. Kanny, G. Plu-Bureau, L. Martin, D. Launay, L. Bouillet and A. Gompel (2013). "Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema." *Clin Exp Allergy* 43(4): 475-482.

Sheffer, A. L., K. F. Austen and F. S. Rosen (1972). "Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema." *N Engl J Med* 287(9): 452-454.

Zuraw, B., W. R. Lumry, D. T. Johnston, E. Aygoren-Pursun, A. Banerji, J. A. Bernstein, S. C. Christiansen, J. S. Jacobs, K. V. Sitz, R. G. Gower, R. Gagnon, H. J. Wedner, T. Kinaciyan, R. Hakl, J. Hanzlikova, J. T. Anderson, D. L. McNeil, S. B. Fritz, W. H. Yang, R. Tachdjian, P. J. Busse, T. J. Craig, H. H. Li, H. Farkas, J. M. Best, D. Clemons, M. Cornpropst, S. M. Dobo, H. A. Iocca, D. Kargl, E. Nagy, S. C. Murray, P. Collis, W. P. Sheridan, M. Maurer and M. A. Riedl (2020). "Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial." *J Allergy Clin Immunol*.

Zuraw, B. L., P. J. Busse, M. White, J. Jacobs, W. Lumry, J. Baker, T. Craig, J. A. Grant, D. Hurewitz, L. Bielory, W. E. Cartwright, M. Koleilat, W. Ryan, O. Schaefer, M. Manning, P. Patel, J. A. Bernstein, R. A. Friedman, R. Wilkinson, D. Tanner, G. Kohler, G. Gunther, R. Levy, J. McClellan, J. Redhead, D. Guss, E. Heyman, B. A. Blumenstein, I. Kalfus and M. M. Frank (2010). "Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema." *N Engl J Med* 363(6): 513-522.