

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Donidalorsen (Dawnzera®)

Otsuka Pharma GmbH

Modul 3 A

*Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden
Attacken des hereditären Angioödems bei
Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	26
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	43
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	45
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	46
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	47
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	51
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	52
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	52
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	54
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	54
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	55
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	56

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	57
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel für die Langzeitprophylaxe des HAE	16
Tabelle 3-2: Prävalenz des HAE in Deutschland	21
Tabelle 3-3: Inzidenz des HAE in Deutschland	22
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Donidalorsen	24
Tabelle 3-6: Prognose der GKV-Patienten mit HAE in den nächsten 5 Jahren.....	25
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie / weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel.....	39
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	43
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	44
Tabelle 3-16: Zusammenfassung von Sicherheitsbedenken	52
Tabelle 3-17: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	53
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	55
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	58

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AT1-Rezeptor-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1(AT1)-Rezeptor-Blocker
AVP	Apothekenverkaufspreis
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	Hereditäre Angioödem
HMWK	Hochmolekularem Kininogen
IU	International Unit
i.E.	Internationale Einheit
i.v.	Intravenös
LTP	Langzeit-Prophylaxe (<i>Long-term prophylaxis</i>)
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
PZN	Pharmazentralnummer

s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WAO	World Allergy Organization
zVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungswise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Donidalorsen ist indiziert für die routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [1].

Der Zusatznutzen von Donidalorsen in diesem Anwendungsgebiet wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat oder Garadacimab“ dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 12.03.2025 fand ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. In dem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2024-B-312) wurde durch den G-BA eine „Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat“ als zVT für Donidalorsen festgelegt [2].

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Am 21.8.2025 hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Garadacimab in dem Anwendungsgebiet „Routinemäßige Prophylaxe für wiederkehrende Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen Patienten ab 12 Jahren“ beschlossen [3]. Das Anwendungsgebiet von Garadacimab stimmt mit dem von Donidalorsen überein, daher sieht Otsuka Garadacimab als mögliche zVT für Donidalorsen an [1, 4].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die zugrunde liegenden Quellen für die Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 sind die Fachinformationen von Donidalorsen und Garadacimab, sowie die finale Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Otsuka Pharma GmbH (2026): Dawnzera®. URL: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-312 - VERTRAULICH.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des G-BA über Garadacimab D-1169. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7399/2025-08-21_AM-RL-XII_Garadacimab_D-1169.pdf.
4. CSL Behring GmbH (2025): ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das hereditäre Angioödem – Übersicht der Erkrankung

Das HAE ist eine seltene und potenziell lebensbedrohliche autosomal-dominant vererbte Erkrankung der Gefäßpermeabilität. Patienten mit HAE leiden unter unvorhersehbaren, wiederkehrenden und schmerzhaften Schwellungen, die als HAE-Attacken bezeichnet werden und das Unterhautgewebe (Gesicht, obere oder untere Extremitäten, Genitalien), die Bauchorgane (Magen, Darm, Blase) sowie die oberen Atemwege (Kehlkopf, Zunge) betreffen [1-4]. Vor allem wenn der Kehlkopf betroffen ist, können diese Attacken lebensbedrohlich sein. Zwar treten laryngeale Attacken seltener auf als Ödeme an anderen Körperteilen, die laryngealen Attacken bergen jedoch ein hohes Sterberisiko von 25 %, wenn keine rechtzeitige Behandlung erfolgt [5]. Unbehandelt dauern die HAE-Attacken zwischen 2 und 7 Tagen an und selbst mit den derzeit verfügbaren On-Demand Therapieoptionen zur Akutbehandlung dauern die HAE-Attacken im Durchschnitt 34 Stunden an [6-8].

Die HAE-Attacken führen zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Patienten, besonders wenn diese in den Extremitäten oder dem Gesicht auftreten. Darüber hinaus können die Begleitsymptome wie Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit oder Erbrechen die Lebensqualität der Patienten weiter deutlich einschränken [9]. Die Unvorhersehbarkeit der HAE-Attacken, das hohe Erstickungsrisiko und die häufige Notwendigkeit einer Notfallintervention stellen eine erhebliche Belastung für erwachsene und jugendliche Patienten dar [7, 10]. Diese Belastung kann zu Depressionen, Angstzuständen, Alexithymie und Stress führen. Dabei kann Stress selbst ein Auslösefaktor für weitere HAE-Attacken sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Angst und Depressionen der Patienten direkt mit dem Schweregrad des HAE zusammenhängt [9, 10]. Das HAE schränkt die Patienten zusätzlich in ihren Karrierechancen und der Berufswahl ein. So gaben 53 % in einer Umfrage an, dass das HAE ihre berufliche oder schulische Karriere behindert hat; darüber hinaus verlassen 10 % der Patienten ihren aktuellen Beruf aufgrund dieser behindernden Krankheit [11, 12]. Neben der funktionellen Beeinträchtigung aufgrund der HAE-Attacken ist somit auch die Lebensqualität der Patienten bleibend stark beeinträchtigt [7, 9-12].

Bei der Behandlung des HAE wird zwischen Akutbehandlung, Kurzzeit-Prophylaxe und Langzeit-Prophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) unterschieden. Das Anwendungsgebiet von Donidalorsen umfasst ausschließlich die LTP von Patienten mit HAE.

Das hereditäre Angioödem – Pathophysiologie

Das HAE wird in drei Haupttypen unterteilt: Typ I, Typ II und Typ III (auch bekannt als HAE-nC1-INH). Die meisten HAE-Fälle gehören dem Typ I an (ca. 85 %), zum Typ II gehören ca. 15 % der Patienten mit HAE. Das HAE vom Typ III macht nur einen sehr geringen Prozentsatz (< 1 %) der HAE-Fälle aus. HAE vom Typ I und II entstehen durch eine Mutation im SERPING1-Gen [13]. Wohingegen die zugrunde liegenden Ursachen für das HAE von Typ III aktuell noch nicht klar definiert sind, denn der C1-INH weist bei dieser Form eine normale Aktivität auf [14]. Es konnten zwar diverse Gen-Mutationen bei diesem HAE-Typ identifiziert werden, allerdings konnten bei vielen Patienten auch keinerlei genetische Veränderungen nachgewiesen werden [15]. HAE vom Typ III wird als stark östrogenabhängig beschrieben, sodass überwiegend Frauen betroffen sind, deren HAE-Attacken meist gleichzeitig mit der Einnahme von östrogenhaltigen Verhütungsmitteln oder einer Hormonersatztherapie auftreten [14].

Die Mutation im SERPING1-Gen führt bei Typ I und Typ II zu einem Mangel an C1-INH. Bei Typ I liegt sowohl ein niedriges Proteinlevel als auch eine niedrige Funktionalität von C1-INH vor. Bei Typ II hingegen ist das Proteinlevel von C1-INH auf dem normalen Niveau oder sogar leicht erhöht. Die Funktionalität ist jedoch auch stark eingeschränkt [15]. Diese Mutationen können in ca. 20 – 25 % der Fälle spontan entstehen, sind in der Regel aber auf eine Familienhistorie und somit eine autosomal-dominante Vererbung zurückzuführen (75 – 80 %) [6, 8]. C1-INH ist ein Polypeptid und spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Gerinnungshemmung, dem Kontaktsystem, dem Komplementsystem und der Fibrinolyse. Bei Menschen mit funktionsfähigem C1-INH hemmt dieser Plasmakallikrein, das Enzym, das die Umwandlung von hochmolekularem Kininogen (HMWK) in Bradykinin vermittelt. Niedrige C1-INH-Konzentrationen führen zu einem Anstieg des Plasmakallikrein-Spiegels, wodurch sich die Bradykinin-Werte erhöhen. Wichtig ist, dass Plasmakallikrein die aktive Form des Faktors XII, den Faktor XIIa, erhöht, der in positiver Rückkopplung die Umwandlung von Präkallikrein in Kallikrein erleichtert und damit die Bradykinin-Produktion fördert [13]. Der Mangel oder die Funktionsstörung des C1-INH führen somit zu einer Überproduktion von Bradykinin und zu einer Aktivierung der Bradykinin-B2-Rezeptoren. Dies erhöht die Durchlässigkeit der Gefäße und führt zu vermehrten HAE-Attacken [15].

Das hereditäre Angioödem – Diagnose

Bei einem klinischen Verdacht von HAE, z.B. bei Patienten mit einer Vorgeschichte an wiederkehrenden Hautschwellungen (Extremitäten, Gesicht, Genitalien) und gastrointestinalen Anfällen (schmerzhafte Bauchkrämpfe) und/oder Kehlkopfödeme, sollte eine biochemische Diagnostik stattfinden. Diese sollte die Bestimmung des Plasmaspiegels der C1-INH-Aktivität, der C1-INH-Proteinkonzentration und der C4-Proteinkonzentration beinhalten. Dabei ist eine Aktivität bzw. Konzentration von weniger als 50 % des Normalen ein Indiz für einen C1-INH Mangel. Nur die Ergebnisse dieser 3 Parameter zusammen erlauben eine zuverlässige Diagnose

des HAE Typ I oder Typ II. Für eine gesicherte Diagnose sollten zusätzlich die Familienanamnese und die Vorgeschichte der Patienten berücksichtigt werden. Falls die biochemischen Untersuchungen keine eindeutige Diagnose erlauben, kann eine genetische Analyse auf Mutationen des SERPING1-Gens durchgeführt werden, welche eine Detektionsrate von 90 % – 95 % aufweist [8, 15].

Das hereditäre Angioödem – Symptome

Da es sich, in der Mehrzahl der Fälle, bei dem HAE um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung handelt, ist der Gendefekt im SERPING1-Gen bereits ab der Geburt vorhanden. Deshalb können die Symptome des HAE von Geburt an auftreten, so wurde bereits ein Fall von einer laryngealen Attacke bei einem vier Wochen alten Jungen beschrieben [15]. In der Regel treten die ersten Symptome allerdings erst im Kindes- und Jugendalter auf [15]. Den HAE-Attacken können bei manchen Patienten Frühsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verstärktes Durstgefühl, Aggressivität, depressive Verstimmung oder Erythema marginatum (nicht-juckender, rosaroter Hautausschlag) vorausgehen [8]. Die HAE-Attacken bleiben aber unvorhersehbar und treten in der Regel spontan auf. Gewisse Faktoren können allerdings ein Auslöser für eine HAE-Attacke sein. Zu diesen Faktoren gehören Stress, Traumata (z.B. dentale Eingriffe), körperliche Belastung, Infektionskrankheiten, Menstruation, Schwangerschaft oder Medikamente wie Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Östrogene und möglicherweise Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1(AT1)-Rezeptor-Blocker [8, 16].

Die Symptome der HAE-Attacken gehen auf die zugrunde liegende erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße, bedingt durch den Mangel oder die Funktionsstörung des C1-INH und der daraus resultierenden Überproduktion von Bradykinin, zurück. Aufgrund der erhöhten Durchlässigkeit der Blutgefäße kommt es zu dem Hauptsymptom des HAE, der Schwellung des tiefen Haut- und Schleimhautgewebes (Ödem) [15]. Diese Ödeme treten im Gesicht, den Extremitäten und im Genitalbereich auf. Diese Hautschwellungen sind zu Beginn der Erkrankung meist mit einem Spannungsgefühl verbunden und können im späteren Verlauf mit starken Schmerzen assoziiert sein. Darüber hinaus kann es bei den Patienten zu Magen-Darm-Attacken kommen, bei denen die Patienten starke, krampfartige Schmerzen, begleitet von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen, erfahren. Diese Magen-Darm-Attacken gehen meist mit einem Aszites (Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum) und wässrigem Durchfall einher, was zu einem starken Flüssigkeitsverlust, Kreislaufsymptomen und zum Schock der Patienten führen kann [8]. Wie bereits erwähnt, können die HAE-Attacken auch den Kehlkopf betreffen, diese Attacken können lebensbedrohlich sein und sollten als medizinische Notfälle betrachtet werden [5]. Zwar konnte gezeigt werden, dass laryngeale Attacken nur ca. 1 % der HAE-Attacken ausmachen, diese aber bei über 50 % der Patienten auftreten [17]. Eine weitere Studie mit 728 HAE-Patienten zeigte, dass von 214 Verstorbenen 70 Patienten (33 %) an einer Larynx-Attacke starben, davon war bei 63 der Verstorbenen (90 %) HAE noch nicht diagnostiziert worden. Eine Kehlkopfattacke kann die erste Attacke eines Patienten sein, daher ist eine frühe Diagnose des HAE notwendig, um diese lebensbedrohlichen Attacken frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig zu behandeln [18].

Durch die Ödeme selbst sind die Patienten in ihrem täglichen Alltag stark behindert. Zusätzlich führen die Begleitsymptome zu einer nachhaltigen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. Die Unvorhersehbarkeit der HAE-Attacken, das hohe Erstickenrisiko und die häufige Notwendigkeit einer Notfallintervention stellen eine erhebliche Belastung für erwachsene und jugendliche Patienten dar [7, 10]. Dies kann zu Depressionen, Angstzuständen, Alexithymie und Stress führen. Dabei kann Stress selbst ein Auslösefaktor für weitere HAE-Attacken sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Angst und Depressionen der Patienten direkt mit der Schwere der HAE-Attacken zusammenhängt [9, 10]. Die täglichen Aktivitäten der Patienten mit HAE sind nicht nur während den HAE-Attacken eingeschränkt, sondern auch zwischen den Attacken. Laut einer Umfrage hatten 85 % der Patienten Angst vor einem plötzlichen Verschluss ihrer Atemwege, 75 % der Befragten hatten unerträgliche Schmerzen und 53 % waren besorgt darüber, HAE an ihre Nachkommen weiterzugeben. Darüber hinaus gaben 51 % der Befragten an, dass das HAE ihre berufliche oder schulische Karriere behindert hat [12].

Das HAE kann nicht in verschiedene Schweregrade unterteilt werden, da das HAE selbst bei leichten oder gar keinen Symptomen eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung bleibt. Der Grad der Behinderung oder der Einfluss der HAE-Attacken auf die täglichen Aktivitäten wird von den Patienten individuell wahrgenommen. Zusätzlich treten die HAE-Attacken episodisch auf und können sehr unterschiedlich sein, daher ist eine Charakterisierung des Schweregrads der Erkrankung auch nicht über die Häufigkeit und Schwere der HAE-Attacken möglich [6].

Das HAE ist eine lebensgefährliche Erkrankung, welche die Patienten in ihren täglichen Aktivitäten und in ihrer Lebensqualität stark einschränkt. Die HAE-Attacken selbst führen zu großen körperlichen Schmerzen und zusätzlich führt die Ungewissheit des Auftretens der nächsten HAE-Attacke zu einer großen mentalen Belastung der Patienten zwischen den HAE-Attacken. Bei dem HAE handelt es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung, welche mit den aktuellen Therapieoptionen nicht heilbar ist, daher sind die Patienten lebenslang von der Belastung durch die Krankheit betroffen.

Das hereditäre Angioödem – Therapie

Wie bereits oben beschrieben wird bei der Behandlung des HAE zwischen Akutbehandlung, Kurzzeit-Prophylaxe und LTP unterschieden. Die deutsche S1-Leitlinie „Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel“ mit dem Stand vom 10.09.2018 ist seit dem 09.09.2023 nicht mehr gültig, daher wird für den aktuellen Therapiestandard die internationale Leitlinie der „World Allergy Organization“ (WAO) und der „European Academy of Allergy and Clinical Immunology“ (EAACI) herangezogen [8, 15]. Das Anwendungsgebiet von Donidalorsen umfasst ausschließlich die LTP von Patienten mit HAE, daher wird hierauf in der weiteren Beschreibung der Therapie des HAE der Fokus gelegt.

Akutbehandlung

Das Ziel der Akutbehandlung des HAE besteht darin, die Schwere und die Dauer der HAE-Attacken zu minimieren, einschließlich potenziell tödlicher laryngealer Attacken, und die

Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten möglichst gering zu halten. Für die Akutbehandlung des HAE wird die Behandlung mit aus Plasma gewonnenem oder rekombinantem C1-INH oder Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten empfohlen [15].

Kurzzeit-Prophylaxe

Die Behandlung von Patienten mit HAE mit dem Ziel, das Risiko einer HAE-Attacke in Expositionssituationen zu minimieren, wird als Kurzzeit-Prophylaxe bezeichnet. Zu diesen Expositionssituationen gehören chirurgische Traumata, zahnärztliche Eingriffe und andere Eingriffe, die mit mechanischen Einwirkungen auf den oberen Aerodigestivtrakt verbunden sind. Für die Kurzzeit-Prophylaxe wird die Behandlung mit aus Plasma gewonnenem oder rekombinantem C1-INH empfohlen [15].

Langzeit-Prophylaxe (LTP)

Jedes Angioödem kann mitunter zu einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten führen, daher ist die Verringerung der Anzahl der HAE-Attacken – durch das Ansprechen auf die Therapie - und letztendlich die Vermeidung jeglicher HAE-Attacken das Ziel der LTP. Trotz einer LTP können Ödeme der oberen Atemwege und andere HAE-Attacken auftreten. Daher sollten alle Patienten, die eine LTP anwenden, auch über Medikamente zur Akutbehandlung verfügen [15].

Aktuell sind in Deutschland sechs Medikamente für die LTP des HAE zugelassen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel für die Langzeitprophylaxe des HAE

Arzneimittel	Jahr der Zulassung	Wirkmechanismus	Anwendungsgebiet (4.1 der Fachinformation)
Dawnzera (Donidalorsen)	2026	Gezielter Abbau von Prekallikrein (PKK)-mRNA	„Dawnzera® ist indiziert für die routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.“ [19]
ANDEMBRY (Garadacimab)	2025	Hemmt die katalytische Domäne des aktivierten Faktors XII (FXIIa und β FXIIa)	„ANDEMBRY wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) angewendet.“ [20]
Orladeyo (Berotralstat)	2021	Inhibitor von Plasmakallikrein	„Orladeyo wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).“ [21]
TAKHZYRO® (Lanadelumab)	2018	Hemmt die proteolytische Aktivität von aktivem Plasmakallikrein	„TAKHZYRO® wird bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.“ [22]

Arzneimittel	Jahr der Zulassung	Wirkmechanismus	Anwendungsgebiet (4.1 der Fachinformation)
Berinert 2000/3000 (C1-Esterase-Inhibitor aus Plasma vom Menschen)	2018	C1-Esterase-Inhibitor	„Berinert zur subkutanen Injektion wird zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel angewendet.“ [23]
Cinryze 500 I.E. (C1-Esterase-Inhibitor aus Plasma vom Menschen)	2011	C1-Esterase-Inhibitor	„[...] 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.“ [24]
Cyklokapron® (Tranexamsäure)	2005	Hemmung der Plasminogenaktivierung	„[...] Zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen).“ [25]

HAE: hereditäre Angioödem

In den aktuellen internationalen Leitlinien der WAO und der EAACI werden für die LTP von Patienten mit HAE aus Plasma gewonnene C1-INH, Lanadelumab und Berotralstat als Arzneimittel der ersten Wahl aufgezählt. Die Verwendung von Tranexamsäure für die LTP von HAE wird hingegen nicht mehr empfohlen [15]. Aufgrund der Zulassung in 2025 findet sich noch keine Einschätzung zu der Relevanz von Garadacimab in der LTP in den zur Zeit zur Verfügung stehenden Leitlinien [20].

Garadacimab ist ein monoklonaler Antikörper, der die katalytische Aktivität von Faktor XII hemmt, wodurch die Aktivierung von Präkallikrein zu Kallikrein unterbunden und die Produktion von Bradykinin gehemmt wird. Gemäß der Fachinformation soll Garadacimab monatlich subkutan verabreicht werden [20].

Bei Berotralstat handelt es sich um einen kleinmolekularen Plasmakallikrein-Inhibitor, der täglich in Form einer Kapsel oral eingenommen werden muss [21].

Lanadelumab ist ein weiterer monoklonaler Antikörper, der alle 2 bis 4 Wochen subkutan injiziert wird. Lanadelumab hemmt die proteolytische Aktivität von aktivem Plasmakallikrein, sodass die Umwandlung von hochmolekularem Kininogen (HMWK) in Bradykinin unterbunden wird. So beschränkt Lanadelumab die Bradykinin-Bildung und folglich die HAE-Attacken [13, 22].

Die beiden C1-INH Berinert 2000/3000 und Cinryze 500 I.E, die aus Plasma gewonnen werden, werden eingesetzt, um den Mangel an C1-INH auszugleichen. Durch C1-INH wird die

Produktion von Bradykinin gesenkt und die übermäßige Aktivierung der Bradykinin-B2-Rezeptoren bleibt aus, wodurch die HAE-Attacken reduziert werden [13, 15, 23, 24]. Berinert 2000/3000 wird subkutan 2-mal pro Woche injiziert [23]. Cinryze 500 I.E. wird dagegen durch eine intravenöse Injektion alle 3 bis 4 Tage, verabreicht. Dabei ist das Dosierungsintervall gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen [24].

Donidalorsen bietet einen vollkommen neuen Wirkmechanismus und bindet direkt an der Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) von Präkallikrein, wodurch es zum Abbau der Präkallikrein-mRNA kommt und die Produktion des Präkallikrein-Proteins verhindert wird [26]. Donidalorsen wird monatlich oder alle 2 Monate subkutan verabreicht [19].

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation umfasst die Zielpopulation von Donidalorsen erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE, für die eine routinemäßige Vorbeugung indiziert ist [19].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Ziel der LTP ist die Verringerung der Anzahl der HAE-Attacken und letztendlich die Vermeidung jeglicher HAE-Attacken, um den Patienten ein Leben ohne Einschränkungen aufgrund der HAE-Attacken zu ermöglichen [15, 27]. Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen zur LTP erreichen diese Zielsetzung jedoch nicht vollständig. Kontraindikationen, Nebenwirkungen, kurze Dosierungsintervalle und unzureichende Kontrolle der HAE-Attacken sind Probleme, die in der aktuellen Therapielandschaft weiterhin bestehen. So kommt es zum Beispiel unter der Behandlung mit LTP weiterhin bei 36 % der Patienten zu HAE-Attacken [7]. Daher wird für Patienten mit HAE empfohlen, Medikamente zur Akutbehandlung mitzuführen, auch wenn diese bereits eine LTP bekommen [15]. Besonders unter der Behandlung mit C1-INH wurde bei einigen Patienten beobachtet, dass bei häufiger Injektion von C1-INH eine paradoxe Zunahme der Krankheitsaktivität einschließlich einer Zunahme der Anzahl an HAE-Attacken und dem Auftreten sich rasch entwickelnder HAE-Attacken an verschiedenen Körperstellen zur selben Zeit zu verzeichnen war [8]. Darüber hinaus soll der C1-INH Cinryze 500 I.E alle 3 bis 4 Tage intravenös (i.v.) injiziert werden. Die i.v. Anwendung wird von 60 % der Patienten als belastend angesehen, sodass von einem Großteil der Patienten eine alternative Darreichungsform klar präferiert wird. Die häufigen i.v. Gaben stellen eine massive Belastung

für die Venen des betroffenen Patienten dar. Für Patienten mit „schlechten“ Venen oder Angst vor Spritzen stellt die i.v. Verabreichung somit grundsätzlich keine geeignete Therapieoption dar [28].

Zusätzlich führt die Verwendung der derzeit verfügbaren LTP bei den Patienten zu Nebenwirkungen. In den klinischen Studien zu den einzelnen Wirkstoffen wurden unter anderem Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Erbrechen und spezifisch für Lanadelumab und Berinert 2000/3000 das Auftreten von Ödemen an der Injektionsstelle häufig beschrieben. Die zur Verfügung stehenden Arzneimittel für die LTP werden entweder subkutan (s.c.) oder oral verabreicht. Dabei reichen die Dosierungsintervalle von täglich (Berotralstat), über 2-mal pro Woche (Berinert 2000/3000), über alle 2 Wochen (Lanadelumab) zu monatlich (Lanadelumab, Garadacimab) [20-23]. Da es sich bei dem HAE um eine chronische Erkrankung handelt, die die Patienten über ihre gesamte Lebensspanne begleitet, und welche bereits im Kindes- oder Jugendalter auftreten kann, ist ein Dosierungsintervall von unter einem Monat bei den subkutanen LTP eine dauerhafte, starke Belastung für die Patienten. Die einzige orale LTP Berotralstat muss täglich eingenommen werden, welches ein hohes Maß an Therapieadhärenz der Patienten erfordert.

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

Donidalorsen bietet HAE-Patienten eine neue und sichere LTP mit deutlich weniger Dosierungen pro Jahr, welches mit einer spürbaren Reduktion der HAE-Attacken bis hin zur Attacken-Freiheit der Patienten einhergeht. Zudem zeigt Donidalorsen eine sehr gute Verträglichkeit und ein Sicherheitsprofil, welches vergleichbar mit der Gabe von Placebo ist. Donidalorsen wird initial monatlich verabreicht und bietet die Möglichkeit dieses Dosierungsintervall auf alle 2 Monate zu verlängern. Durch den Einsatz von Donidalorsen kann die Applikationsfrequenz mindestens auf die Hälfte der aktuell verfügbaren s.c. LTP reduziert werden. Somit bietet Donidalorsen den Patienten längere Behandlungsintervalle und eine einfache Form der Applikation (Autoinjektor). Zusätzlich verringert die Behandlung mit Donidalorsen im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen die Belastung der Patienten durch den Zeitaufwand, welcher benötigt wird, um die subkutane Gabe von z.B. C1-INH vorzubereiten und durchzuführen, die durchschnittliche benötigte Zeit wurde von Patienten mit 30 min angegeben [29]. Mit dem einzigartigen Wirkmechanismus ermöglicht Donidalorsen potenziell auch Patienten mit HAE ein Ansprechen auf eine LTP zu erzielen, die bislang nicht von einer LTP profitiert haben. Donidalorsen stellt somit eine wichtige und hoch wirksame Therapieoption dar, um den bestehenden therapeutischen Bedarf der betroffenen Patienten mit HAE zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei dem HAE handelt es sich um eine seltene chronische Erkrankung, mit einem geringen Bekanntheitsgrad. Zusätzlich fehlen etablierte überregionale Register, wodurch die genaue Schätzung der Prävalenz erschwert wird [30]. In den Nutzenbewertungen zu Lanadelumab, Berotralstat und Garadacimab wurden bereits Unsicherheiten zu der vorhandenen Datengrundlage diskutiert [31-33]. Da es keine aktuelleren und zuverlässigeren Quellen gibt, bleiben diese Unsicherheiten bestehen.

Von dem HAE sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen und es sind keine Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien bekannt. Da es sich um eine Erbkrankheit handelt, sind auch keine Unterschiede bezüglich der betroffenen Altersgruppen zu erwarten [8, 34]. Die Prävalenz des HAE wird weltweit zwischen 1 in 10.000 und 1 in 150.000 geschätzt, wobei 1 in 50.000 am häufigsten angegeben wird [15 (S. 1966), 34 (S.104), 35 (S. 2)]. Mittels einer systematischen Literaturrecherche von Aygören-Pürsün et al. von 2018 wurde die Prävalenz in Europa untersucht. In diesem Zusammenhang wurden Publikationen für 6 europäische Länder (Spanien, Norwegen, Dänemark, Schweden, Italien und Griechenland) identifiziert. Die Prävalenz in diesen 6 europäischen Ländern lag in den Jahren 1998 bis 2013 zwischen 1,07 in 100.000 (Griechenland) und 1,51 in 100.000 (Schweden) [35 (S. 6)]. Für die Herleitung der Prävalenz in Deutschland wurde in dem Dossier zu Lanadelumab zusätzlich auf eine Expertenbefragung aus dem Jahr 2018 verwiesen, welche eine Prävalenz von 1,92 in 100.000 in Deutschland ergab [36 (S.30)]. Zusätzlich konnte die Publikation von Martinez-Saguer identifiziert werden, in der für Deutschland eine Prävalenz von 1,62 in 100.000 angegeben wurde [37 (S.1)] Die Anzahl der Patienten mit HAE in Deutschland wurde mit Hilfe einer Delphi Konsensus Studie ermittelt an der acht Experten teilnahmen, die in etwa 75 % der Patienten mit HAE in Deutschland betreuen. Um Unsicherheiten zu berücksichtigen, wurde für die Berechnung der Prävalenz des HAE in Deutschland eine Spanne aus der unteren Grenze von 1,07 in 100.000 und der oberen Grenze von 1,92 in 100.000 gebildet (Tabelle 3-2). Die für Deutschland identifizierte Prävalenz von 1,62 in 100.000 befindet sich innerhalb dieser Spanne [37 (S.1)]

Tabelle 3-2: Prävalenz des HAE in Deutschland

Analyseschritte	Prävalenz des HAE	
	Untere Spanne	Obere Spanne
Prävalenzrate	1,07 in 100.000	1,92 in 100.000
Prävalenz in Deutschland ^a	894	1.605
Prävalenz GKV-Versicherte ^b	797	1.430
Spanne der GKV-Versicherten mit HAE	797 – 1.430	
a) Beruhend auf der Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2024: 1,07 x (83.577.140 / 100.000); 1,92 x (83.577.140 / 100.000)		
b) Beruhend auf den Mitgliedern der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland im Jahr 2024: 1,07 x (74.489.400 / 100.000); 1,92 x (74.489.400 / 100.000)		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Als Grundlage für die Prävalenz dienen die Einwohnerzahl (83.577.140) und die Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung (74.489.400) in Deutschland aus dem Jahr 2024 [38 (S. 6), 39 (S. 5)]. Es ergibt sich eine Spanne von 797 – 1.430 Patienten mit HAE in Deutschland, welche gesetzlich versichert sind.

Darüber hinaus wurden in einer orientierenden Literaturrecherche keine weiteren oder aktuelleren Angaben zu der Prävalenz in Deutschland identifiziert, daher beruhen die Berechnungen zu der Prävalenz in Deutschland auf den angegebenen europäischen Quellen und der Einschätzung von Experten. Wie bereits in den Nutzenbewertungen zu Lanadelumab, Berotralstat und Garadacimab diskutiert, können diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet sein z.B. Übertragbarkeit der HAE-Prävalenzrate von Griechenland auf Deutschland, zusätzlich wurden hier auch Patienten mit HAE-Typ III berücksichtigt, wobei der Anteil bei 2,5 % liegt und laut daher zu vernachlässigen ist [33]. Weitere Unsicherheiten bestehen in den Angaben der Expertenbefragung aus dem Dossier zu Lanadelumab, welche nur Patienten berücksichtigt hat, die zum Zeitpunkt der Erhebung eine LTP bekommen haben. Somit könne die Angaben zur Prävalenz sowohl über- als auch unterschätzt sein [31-33].

Für das HAE liegen keine Daten zu der Inzidenz in Deutschland vor, daher wird analog zu den früheren Verfahren zu Lanadelumab, Berotralstat und Garadacimab, die Inzidenz anhand der zuvor berechneten Prävalenz berechnet. In dem Verfahren zu Lanadelumab wurde eine Inzidenz von 0,006 – 0,012 pro 100.000 Einwohner angegeben, bei Berotralstat waren es 0,008 – 0,011 und bei Garadacimab 0,006 – 0,012 [36 (S. 31), 40 (S. 26), 41 (S. 24)]. Ausgehend von einer Prävalenz des HAE in Deutschland von 894 – 1.605 und 677.117 Lebendgeburten in Deutschland, welches 0,81 % der Einwohner Deutschlands entspricht, ist von 7 – 13 Lebendgeburten bei Patienten mit HAE auszugehen (Tabelle 3-3) [42 (S. 1)]. Da es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung handelt, beträgt das Erkrankungsrisiko für Kinder betroffener Eltern 50 %. Bei etwa 20–25 % der Patienten entsteht das HAE jedoch durch spontane Mutationen. [6 (S. 2), 8 (S. 32)]. Für Deutschland ergibt sich eine Inzidenzrate von 0,006 – 0,011 bezogen auf 100.000 Einwohner (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz des HAE in Deutschland

Analyseschritte	Inzidenz des HAE	
	Untere Spanne	Obere Spanne
Prävalenz in Deutschland ^a	894	1.605
Lebendgeburten der Patienten mit HAE ^b	7	13
Kinder mit vererbter Erkrankung (50 %) ^c	4	7
Kinder mit <i>de novo</i> Mutation (20 – 25 % aller Fälle) ^d	1	2
Inzidenz der Gesamtpopulation ^e	5	9
Inzidenz pro 100.000 Einwohner ^f	0,006	0,011
a) Beruhend auf der Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2024: $1,07 \times (83.577.140 / 100.000)$; $1,92 \times (83.577.140 / 100.000)$ b) Beruhend auf der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2024: $100 \times (677.117 / 83.577.140) = 0,81 \%$; $895 \times 0,81 \% = 7,24$; $1.605 \times 0,81 \% = 13,00$ c) $7 \times 50 \% = 3,5$; $13 \times 50 \% = 6,5$ d) $(4 / 80 \%) \times 20 \% = 1$; $(7 / 75 \%) \times 25 \% = 2,33$ e) $4 + 1 = 5$; $7 + 2 = 9$ f) $(5 / 83.577.140) \times 100.000 = 0,006$; $(9 / 83.577.140) \times 100.000 = 0,011$ HAE: Hereditäres Angioödem		

Für die Angaben zu der Inzidenz bestehen die gleichen Unsicherheiten wie weiter oben für die Prävalenz beschrieben, da sich die Berechnungen der Inzidenz auf die zuvor berechnete Prävalenz stützen. Durch die Angabe der Spanne der Inzidenzrate wird diese Unsicherheit berücksichtigt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Donidalorsen (Dawnzera®)	159 – 500	142 – 446

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Donidalorsen ist für die routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen [19]. Für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation werden die zuvor berechneten Angaben zu der Prävalenz des HAE in Deutschland herangezogen (Tabelle 3-2). Die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit HAE, welche für eine routinemäßige Prophylaxe mit Donidalorsen infrage kommen und mindestens 12 Jahre alt sind, wird nachfolgend erläutert (Tabelle 3-5).

Schritt 1: Patienten, die eine routinemäßige Prophylaxe benötigen

In den vorherigen Verfahren zu Lanadelumab und Garadacimab wird davon ausgegangen, dass 20 – 35 % der Patienten mit HAE eine LTP erhalten [36 (S. 36), 41 (S. 25)]. Diese Angabe beruht auf einer Expertenumfrage, in der der Anteil der Patienten in Deutschland, die für eine LTP in Frage kommen, mit 20 – 35 % angegeben wurde [36 (S. 36)]. In einer weiteren Publikation werden für Deutschland 28,9 % an Patienten angegeben, die eine LTP benötigen [43 (S. 6)]. Dies stimmt mit der Aussage der vier Experten mit den meisten HAE Patienten in der Delphi Konsensus Studie überein, welche von 21 – 30 % ausgehen [37 (S.489)]. Da keine Auswertungen anhand von Registern zur Verfügung stehen, wird eine Spanne von 20 – 35 % für Patienten mit HAE angenommen, die eine LTP benötigen.

Schritt 2: Patienten, die mindestens 12 Jahre alt sind

Gemäß der Fachinformation ist Donidalorsen für Patienten ab 12 Jahren indiziert [19]. Im Jahr 2024 lebten, laut den Angaben des Statistischen Bundesamtes, 74.268.076 Menschen in Deutschland, die mindestens 12 Jahre alt waren [39 (S. 1)]. Ausgehend von 83.577.140 Einwohnern in Deutschland im Jahr 2024 entspricht dies 88,86 % der Bevölkerung [39 (S. 5)].

Schritt 3: Patienten, die gesetzlich versichert sind

Entsprechend den Angaben zu der Herleitung der Inzidenz waren 74.489.400 Einwohner in Deutschland im Jahr 2024 gesetzlich krankenversichert [38 (S. 6)]. Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.577.140 entspricht dies 89,13 % [39 (S. 5)]

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Donidalorsen

Analyseschritte	Zielpopulation	
	Untere Spanne	Obere Spanne
Spanne der Patienten mit HAE	894	1.605
Patienten mit routinemäßiger Prophylaxe (20 – 35 %)ª	179	562
Patienten, die mindestens 12 Jahre alt sind (88,86 %)ª	159	500
Patienten, die gesetzlich versichert sind (89,13 %)ª	142	446
ª) $894 \times 20 \% = 178,8$; $1.605 \times 35 \% = 561,75$ b) $179 \times 88,86 \% = 159,06$; $562 \times 88,86 \% = 499,39$ c) $159 \times 89,13 \% = 141,72$; $500 \times 89,13 \% = 445,65$		

Unsicherheiten der Berechnung

In den aktuellen internationalen Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass die LTP patientenindividuell unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität, Belastung durch die Krankheit und der Lebensqualität angepasst werden sollte. Dabei sollte bei jeder Visite der Bedarf einer LTP neu evaluiert werden [15]. Die angegebene Spanne der Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen, beruht auf einer Expertenbefragung zu dem Anteil der Patienten mit HAE, die für eine LTP in Frage kommen [36]. Inwiefern dies auch Patienten berücksichtigt, die in diesem Jahr eine LTP erhalten würden, lässt sich nicht abschließend bewerten [44]. Zusätzlich beruht die Herleitung der Zielpopulation auf der oben ausgeführten Berechnung der Prävalenz, daher ist davon auszugehen, dass Unsicherheiten bezüglich der Angaben zu der Zielpopulation von Donidalorsen bestehen. Die Angaben zu der Zielpopulation von Donidalorsen befinden sich allerdings in einer vergleichbaren Spanne, wie in den vorherigen Beschlüssen des G-BA zu Lanadelumab, Berotralstat und Garadacimab [45-47]

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie zuvor bereits beschrieben handelt es sich bei dem HAE um eine seltene chronische Erkrankung, mit geringem Bekanntheitsgrad und fehlenden etablierten überregionalen Registern [30]. Zudem wurden in der Literaturrecherche keine zusätzlichen Quellen identifiziert, anhand derer eine Abschätzung der Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten durchgeführt werden könnte. Somit kann nur die Prognose der Bevölkerungszahl in Deutschland, unter der Annahme einer konstant bleibenden Prävalenz, für eine Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten fünf Jahren herangezogen werden (Tabelle 3-6). Für die Prognose der Bevölkerungszahlen in Deutschland wurden die Berechnungen des

Statischen Bundesamtes zugrunde gelegt und für die Prävalenz eine Spanne von 1,07 in 100.000 bis 1,92 in 100.000 angenommen [35 (S. 6), 36 (S.30), 48 (S. 1)].

Tabelle 3-6: Prognose der GKV-Patienten mit HAE in den nächsten 5 Jahren

Analyseschritte	Prognose der GKV-Patienten						
	2025 ^a	2026 ^b	2027 ^c	2028 ^d	2029 ^e	2030 ^f	2031 ^g
Spanne der Patienten mit HAE	907 – 1.627	908 – 1.630	909 – 1.632	910 – 1.633	911 – 1.634	911 – 1.635	911 – 1.635
Patienten mit routinemäßiger Prophylaxe (20 – 35 %)	181 – 570	182 – 570	182 – 571	182 – 572	182 – 572	182 – 572	182 – 572
Patienten, die mindestens 12 Jahre alt sind (88,86 %)	161 – 506	161 – 507	162 – 507	162 – 508	162 – 508	162 – 508	162 – 508
Patienten, die gesetzlich versichert sind (89,13 %)	144 – 451	144 – 452	144 – 452	144 – 453	144 – 453	144 – 453	144 – 453
a) Basierend auf 84.756.900 Einwohnern in Deutschland [48 (S. 1)]							
b) Basierend auf 84.877.900 Einwohnern in Deutschland [48 (S. 1)]							
c) Basierend auf 84.977.400 Einwohnern in Deutschland [48 (S. 1)]							
d) Basierend auf 85.055.900 Einwohnern in Deutschland [48 (S. 1)]							
e) Basierend auf 85.113.900 Einwohnern in Deutschland [48 (S. 1)]							
f) Basierend auf 85.151.700 Einwohnern in Deutschland [48 (S. 1)]							
g) Basierend auf 85.169.300 Einwohnern in Deutschland [48 (S. 1)]							

Für die nächsten fünf Jahre bleibt die zu erwartende Anzahl der GKV-Patienten mit HAE konstant und liegt mit einer Spanne von 144 – 453 in einer vergleichbaren Größenordnung wie die aktuelle Spanne der GKV-Patienten von 142 – 446 (Tabelle 3-5).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Donidalorsen (Dawnzera®)	Dawnzera® ist indiziert für die routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Beträchtlich	142 – 446

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten, daher wird auf die Herleitung in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die

Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Anhand einer orientierenden Literaturrecherche im Dezember 2025 mittels der Oberfläche PubMed wurden aktuelle Leitlinien, Übersichtsarbeiten und Fachpublikationen identifiziert. Darüber hinaus standen die Angaben aus den früheren G-BA Verfahren, die auf der Website des G-BA veröffentlicht sind, sowie Angaben des Bundesgesundheitsministerium und des statistischen Bundesamtes, zur Verfügung. Basierend auf diesen Informationen wurde die Prävalenz und Inzidenz der Patienten mit HAE in Deutschland hergeleitet und die Anzahl der GKV-Patienten berechnet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bernstein JA (2018): Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *The American Journal of Managed Care*; 24(14):292 – 8.
2. Petersen RS, Bordone L, Riedl MA, Tachdjian R, Craig TJ, Lumry WR, et al. (2024): A phase 2 open-label extension study of prekallikrein inhibition with donidalorsen for hereditary angioedema. *Allergy*; 79(3):724–34.
3. Wilkerson RG, Moellman JJ (2023): Hereditary Angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*; 43(3):533–52.

4. Raasch J, Glaum MC, O'Connor M (2023): The multifactorial impact of receiving a hereditary angioedema diagnosis. *World Allergy Organ J*; 16(6):100792.
5. Orphanet (2025): Hereditary angioedema. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/91378>.
6. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. (2021): Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 17(1):40.
7. 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.
8. 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.
9. Chong-Neto HJ (2023): A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J*; 16(3):100758.
10. Guan X, Sheng Y, Liu S, He M, Chen T, Zhi Y (2024): Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*; 19(1):256.
11. Lumry WR, Settipane RA (2020): Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*; 41(Suppl 1):S08–S13.
12. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. (2019): The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 15:72.
13. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. (2023): Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther*; 40(3):814–27.
14. Kaplan AP, Joseph K (2014): Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol*; 121:41–89.
15. 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.
16. Aygören-Pürsün E, Bork K (2019): Hereditäres Angioödem. *Internist*; 60:987–95.
17. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J (2006): Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*; 119(3):267–74.
18. Bork K, Hardt J, Witzke G (2012): Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 130(3):692–7.
19. Otsuka Pharma GmbH (2026): Dawnzera®. [Zugriff: URL: www.fachinfo.de.
20. 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>.
21. BioCryst Ireland Limited (2021): Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. 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>.
23. CSL Behring GmbH (2018): Berinert 2000/3000; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

24. Takeda GmbH (2011): Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Viatris Healthcare GmbH (2005): Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: August 2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, MacLeod AR, Zhao C, Gao D, et al. (2010): Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood*; 116(22):4684–92.
27. 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.
28. 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.
29. Riedl MA, Craig TJ, Banerji A, Aggarwal K, Best JM, Rosselli J, et al. (2021): Physician and patient perspectives on the management of hereditary angioedema: a survey on treatment burden and needs. *Allergy Asthma Proc*; 42(3):S17–S25.
30. Aberer W, Altrichter S, Cerpes U, Hawranek T, Schoffl C, Kinaciyan T (2023): Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency, a national disease management programme. (Hereditäres Angiooedem durch C1-Inhibitor-Mangel, eine nationale Versorgungsleitlinie.). *Wien Klin Wochenschr*; 135(Suppl 8):785–98.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Nutzenbewertung über Lanadelumab. [Zugriff: August 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4716/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lanadelumab-D-681.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Nutzenbewertung über Berotralstat. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4856/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Berotralstat_D-695.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Nutzenbewertung-IQWiG_Garadacimab_D-1169. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8498/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Garadacimab_D-1169.pdf.
34. Ghazi A, Grant JA (2013): Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics*; 7:103–13.
35. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M (2018): Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*; 13(1):73.
36. Takeda GmbH (2021): Modul3A_Lanadelumab. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4714/2021_05_10_Modul3A_Lanadelumab.pdf.
37. Martinez-Saguer I, Dominas N, Straben U, Greve J, Brehler R, Magerl M, et al. (2022): Patients with hereditary angioedema and their treatment patterns in Germany: a Delphi consensus study. *Eur J Dermatol*; 32(4):487–94.
38. Bundesgesundheitsministerium (2024): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024. [Zugriff: August 2025]. URL:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
39. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Bevölkerung in Deutschland nach Altersjahren. [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/table-toolbar>.
 40. BioCryst Ireland Limited (2021): Modul3A_Berotrastat. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4854/2021_06_03_Modul3A_Berotrastat.pdf.
 41. CSL Behring GmbH (2025): Modul3A_Garadacimab. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8494/2025_02_28_Modul3A_Garadacimab.pdf.
 42. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Lebendgeborene in Deutschland. [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12612/table/12612-0001>.
 43. Mendivil J, DerSarkissian M, Banerji A, Diwakar L, Katelaris CH, Keith PK, et al. (2023): A multicenter chart review of patient characteristics, treatment, and outcomes in hereditary angioedema: unmet need for more effective long-term prophylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 19(1):48.
 44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über ein Änderung zu Lanadelumab. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8000/2021-11-04_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-681_TrG.pdf.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des G-BA über Berotrastat. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5158/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotrastat_D-695_BAnz.pdf.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des G-BA über Lanadelumab. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5105/2021-11-04_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-681_BAnz.pdf.
 47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des G-BA über Garadacimab D-1169. [Zugriff: Dezember 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7399/2025-08-21_AM-RL-XII_Garadacimab_D-1169.pdf.
 48. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland. [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12421-0002/table-toolbar#abreadcrumb&filter>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Donidalorsen (Dawnzera®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	1x alle 1 – 2 Monate	6 – 12	1	6 - 12
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Inhibitor (Cinryze®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	1x alle 3 – 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7
C1-Inhibitor (Berinert®)		2x pro Woche	104,3	1	104,3
Berotralstat (Orladeyo®)		Täglich	365	1	365
Lanadelumab (Takhzyro®)		1x alle 2 – 4 Wochen	13 – 26,1	1	13 – 26,1
Garadacimab (Andembry®)		1x pro Monat	12	1	12
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-8 wird der Behandlungsmodus und daraus folgend die Anzahl der Behandlungstage pro Patient und Jahr des zu bewertenden Arzneimittels Dawnzera® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapie von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE beschrieben. Die Informationen dazu wurden aus den entsprechenden aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen [1-6].

Zu bewertendes Arzneimittel

Donidalorsen (Dawnzera®)

Laut Fachinformation von Dawnzera® erhalten zu Beginn der Therapie Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren jeden Monat eine subkutane Injektion Donidalorsen. Wenn Patienten mindestens 3 Monate lange stabil attackenfrei sind, kann der Behandlungsmodus auf eine Gabe

alle zwei Monate reduziert werden [4]. Für die Erhaltungstherapie ergeben sich damit 6 – 12 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

C1-Inhibitor (Cinryze®)

Gemäß Fachinformation von Cinryze® erhalten erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren eine subkutane Injektion einmal alle 3 oder 4 Tage [5]. Daraus ergeben sich 91,3 – 121,7 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

C1-Inhibitor (Berinert®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation von Berinert® erhalten Jugendliche und Erwachsene eine Behandlung zweimal pro Woche (alle 3 – 4 Tage) [2]. Daraus ergeben sich 104,3 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Berotrastat (Orladeyo®)

Laut Fachinformation von Orladeyo® erhalten Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht ≥ 40 kg Berotrastat einmal täglich [1]. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Lanadelumab (Takhzyro®)

Der empfohlene Behandlungsmodus beträgt für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren basierend auf der Fachinformation von Takhzyro® einmal alle 2 Wochen. Für Patienten, die unter der Behandlung stabil attackenfrei sind, kann eine Anpassung des Behandlungsmodus auf einmal alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden [6]. Daraus ergeben sich 13 – 26,1 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Garadacimab (Andembry®)

Zu Beginn der Behandlung erhalten gemäß Fachinformation von Andembry® erwachsene und jugendliche Patienten eine Aufsättigungsdosis von 2 Injektionen. Danach erfolgt eine monatliche Dosis Garadacimab [3]. Für die Erhaltungstherapie ergeben sich damit 12 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie

ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Donidalorsen (Dawnzera®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	6 – 12	80 mg	480 mg – 960 mg (= 6 – 12 Fertigpens à 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-Inhibitor (Cinryze®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	91,3 – 121,7	1.000 i.E.	91.300 i.E. – 121.700 i.E. (= 182,6 – 243,4 Injektionslösungen à 500 i.E.)
C1-Inhibitor (Berinert®)		104,3	60 i.E./kg = 2.826 i.E. ¹ – 4.662 i.E. ²	294.751,8 i.E.– 486.246,6 i.E. (= 104,3 Injektionslösungen à 3000 i.E. – 104,3 Injektionslösungen à 3000 i.E. + 104,3 Injektionslösungen à 2000 i.E.)
Berotalstat (Orladeyo®)		365	150 mg	54.750 mg (= 365 Hartkapseln à 150 mg)

Lanadelumab (Takhzyro®)		13 – 26,1	300 mg	3.900 mg – 7.830 mg (= 13 – 26,1 Fertigspritzen ³ à 300 mg)
Garadacimab (Andembry®)		12	200 mg	2.400 mg (= 12 Fertigpens à 200 mg)
<p>1: Für die Berechnung der Dosierung eines jugendlichen Patienten wurde das Körpergewicht einer durchschnittlichen 12-jährigen Person gemäß Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes herangezogen (Körpergewicht 47,1 kg) [7]</p> <p>2: Für die Berechnung der Dosierung für die erwachsenen Patienten wurde das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Person gemäß Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes berücksichtigt (Körpergewicht 77,7 kg) [8]</p> <p>3: Preisgleich ist hierzu ein Fertigpen verfügbar.</p> <p>i.E.: Internationale Einheit</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Dosierungen und Behandlungsmodi der jeweiligen Wirkstoffe, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-9 notwendig sind, basieren auf den entsprechenden Angaben in der jeweiligen Fachinformation und den anhand des Therapieschemas berechneten Behandlungstagen pro Patient und Jahr in Tabelle 3-8.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm/ i.E., sowie in Anzahl an Hartkapseln / Fertigspritzen / Fertigpens / Injektionslösungen angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Donidalorsen (Dawnzera®)

Die empfohlene Dosierung von Donidalorsen beträgt 80 mg pro Behandlung [4]. Daraus ergibt sich für die Erhaltungstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 480 mg – 960 mg. Dies entspricht 6 – 12 Fertigpens à 80 mg Donidalorsen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

C1-Inhibitor (Cinryze®)

Gemäß Fachinformation von Cinryze® erhalten erwachsene und jugendliche Patienten eine Dosis von 1.000 i.E. einmal alle 3 – 4 Tage [5]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 91.300 i.E. – 121.700 i.E. Das entspricht 182,6 – 243,4 Injektionslösungen à 500 i.E.

C1-Inhibitor (Berinert®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation von Berinert® erhalten Jugendliche und Erwachsene eine Dosis von 60 i.E./kg zweimal pro Woche [2]. Für die Berechnung der Dosierung für die erwachsenen Patienten wurde das durchschnittliche Körpergewicht einer

erwachsenen Person gemäß Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes berücksichtigt (Körpergewicht 77,7 kg) [8]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 4.662 i.E. pro Gabe. Für die untere Spanne der Dosierung eines jugendlichen Patienten wurde das Körpergewicht einer durchschnittlichen 12-jährigen Person gemäß Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes herangezogen (Körpergewicht 47,1 kg) [7]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 2.826 i.E. pro Gabe. Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt somit bei 294.751,8 i.E.– 486.246,6 i.E. Das entspricht in der unteren Spanne inklusive Verwurf 104,3 Injektionslösungen à 3.000 i.E. und in der oberen Spanne inklusive Verwurf 104,3 Injektionslösungen à 3.000 i.E. in Kombination mit 104,3 Injektionslösungen à 2.000 i.E.

Berotrastat (Orladeyo®)

Laut Fachinformation von Orladeyo® erhalten Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren 150 mg Berotrastat einmal täglich [1]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 54.750 mg Berotrastat. Das entspricht 365 Hartkapseln à 150 mg Berotrastat.

Lanadelumab (Takhzyro®)

Der empfohlene Behandlungsmodus beträgt für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren basierend auf der Fachinformation von Takhzyro® 300 mg alle 2 – 4 Wochen [6]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.900 mg – 7.830 mg. Das entspricht 13 – 26,1 Fertigspritzen à 300 mg Lanadelumab.

Garadacimab (Andembry®)

Gemäß Fachinformation von Andembry® erhalten erwachsene und jugendliche Patienten zu Beginn eine einmalige Aufsättigungsdosierung von zwei Injektionen à 200 mg Garadacimab [3]. Anschließend erfolgt eine monatliche Behandlung mit einer Dosis von 200 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.400 mg Garadacimab für die Erhaltungstherapie. Das entspricht 12 Fertigspritzen à 200 mg Garadacimab.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für

jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Donidalorsen (Dawnzera®)	Dawnzera 80 mg Injektionslösung Fertipgen 1 St 80 mg PZN: 20279122 AVP: 25.386,75 €	23.938,43 € [1,77 € ^a]; 1.446,55 € ^b]
	Dawnzera 80 mg Injektionslösung Fertipgen 3 St 80 mg PZN: 20279139 AVP: 76.044,93 €	71.703,51 € [1,77 € ^a]; 4.339,65 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
C1-Inhibitor (Cinryze®)	Cinryze 500 i.E. i.v. Injektionslösung ^d 2 St 500 i.E. PZN: 13424925 AVP: 2.209,62 €	2.084,95 € [1,77 € ^a]; 122,90 € ^b]
C1-Inhibitor (Berinert®)	Berinert 3000 i.E. s.c. Injektionslösung ^e 20 St 3000 i.E. PZN: 13506623 AVP: 103.282,29 €	93.575,05 € [1,77 € ^a]; 5.895,18 € ^b]; 3.810,29 € ^c]
	Berinert 2000 i.E. s.c. Injektionslösung ^e 20 St 2000 i.E. PZN: 13506600 AVP: 68.874,07 €	62.402,01 € [1,77 € ^a]; 3.930,12 € ^b]; 2.540,17 € ^c]
Berotralstat (Orladeyo®)	Orladeyo 150 mg Hartkapseln 98 St 150 mg PZN: 17201719 AVP: 51.632,54 €	48.685,32 € [1,77 € ^a]; 2.945,45 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lanadelumab (Takhzyro®)	Takhzyro 300 mg Injektionslösung Fertigspritze ^{f)} 6 St 300 mg PZN: 16736329 AVP: 63.877,17 €	60.230,65 € [1,77 € ^{a)} ; 3.644,75 € ^{b)}]
Garadacimab (Andembry®)	Andembry 200 mg Injektionslösung Fertigpen 3 St 200 mg PZN: 19528844 AVP: 69.113,59 €	65.168,02 € [1,77 € ^{a)} ; 3.943,80 € ^{b)}]
a) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b) Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c) Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V d) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer intravenösen (i.v.) Injektionslösung e) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen (s.c.) Anwendung f) Preisgleich ist hierzu ein Fertigpen verfügbar. AVP: Apothekenverkaufspreis, i.E.: internationale Einheit, PZN: Pharmazentralnummer, St: Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Informationen zu den jeweiligen Preisen und Abschlägen der in Tabelle 3-10 genannten Arzneimittel werden aus der Lauer-Taxe basierend auf dem Stand vom 01.02.2026 entnommen. Vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) werden zur Berechnung der tatsächlichen Kosten zu Lasten der GKV folgende gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge und Rabatte abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

Die aufgeführten Abschläge und Rabatte werden, insofern diese relevant sind, sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten werden nur die zum Stichtag in der Lauer-Taxe gelisteten Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße

berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sind, sowie Krankenhauspackungen, Musterpackungen und (Re-)Importe werden nicht berücksichtigt. Es wird die kostengünstigste Packung herangezogen, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Basierend auf den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-9 und den jeweiligen Kosten in Tabelle 3-10 werden die Arzneimittelkosten pro Patient und pro Jahr für Donidalorsen und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Dieser ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Hartkapseln/Fertigpens etc. dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Hartkapseln/Fertigpens usw.) pro Packung und ist dargestellt als gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie / weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Donidalorsen (Dawnzera [®])	Dawnzera 80 mg Injektionslösung Fertigpen 3 St 80 mg PZN: 20279139 AVP: 76.044,93 €	71.703,51€	2 – 4	143.407,02 € – 286.814,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-Inhibitor (Cinryze [®])	Cinryze 500 i.E. i.v. Injektionslösung ^{b)} 2 St 500 i.E. PZN: 13424925 AVP: 2.209,62 €	2.084,95 €	91,3 – 121,7	190.355,94 € – 253.738,42 €
C1-Inhibitor (Berinert [®])	Berinert 3000 i.E. s.c. Injektionslösung ^{c)} 20 St 3000 E.	93.575,05 €	5,22	487.993,89 € – 813.420,37 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
	PZN: 13506623 AVP: 103.282,29 €			
	Berinert 2000 i.E. s.c. Injektionslösung ^{c)} 20 St 2000 E. PZN: 13506600 AVP: 68.874,07 €	62.402,01 €	0 – 5,22	
Berotralstat (Orladeyo [®])	Orladeyo 150 mg Hartkapseln 98 St 150 mg PZN: 17201719 AVP: 51.632,54 €	48.685,32 €	3,72	181.327,98 €
Lanadelumab (Takhzyro [®])	Takhzyro 300 mg Injektionslösung Fertigspritze 6 St 300 mg PZN: 16736298 AVP: 63.877,17 €	60.230,65 €	2,17 – 4,35	130.499,74 € – 262.003,33 €
Garadacimab (Andembry [®])	Andembry 200 mg Injektionslösung Fertigpen 3 St 200 mg PZN: 19528844 AVP: 69.113,59 €	65.168,02 €	4	260.672,08 €

a) Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl.

b) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer intravenösen (i.v.) Injektionslösung

c) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen (s.c.) Anwendung

AVP: Apothekenverkaufspreis, PZN: Pharmazentralnummer, St: Stück

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des

Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Donidalorsen (Dawnzera®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	Nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-Inhibitor (Cinryze®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	Nicht zutreffend		
C1-Inhibitor (Berinert®)		Nicht zutreffend		
Berotrastat (Orladeyo®)		Nicht zutreffend		
Lanadelumab (Takhzyro®)		Nicht zutreffend		
Garadacimab (Andembry®)		Nicht zutreffend		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen an, wenn entsprechend der Fachinformation regelhafte Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich Kosten anzusetzen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich keine regelhaften Unterschiede bei zusätzlichen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Donidalorsen und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1-6]. Die jeweiligen Positionen in Tabelle 3-12 entfallen dementsprechend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel Donidalorsen und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen keine unterschiedlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an. Dementsprechend entfallen die Positionen in Tabelle 3-13.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Donidalorsen (Dawnzera®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	Nicht zutreffend	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
C1-Inhibitor (Cinryze®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	Nicht zutreffend	
C1-Inhibitor (Berinert®)		Nicht zutreffend	
Berotrastat (Orladeyo®)		Nicht zutreffend	
Lanadelumab (Takhzyro®)		Nicht zutreffend	
Garadacimab (Andembry®)		Nicht zutreffend	

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Donidalorsen (Dawnzera®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	143.407,02 € – 286.814,04 €	entfällt	entfällt	143.407,02 € – 286.814,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Inhibitor (Cinryze®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE	190.355,94 € – 253.738,42 €	entfällt	entfällt	190.355,94 € – 253.738,42 €
C1-Inhibitor (Berinert®)		487.993,89 € - 813.420,37 €	entfällt	entfällt	487.993,89 € – 813.420,37 €
Berotalstat (Orladeyo®)		181.327,98 €	entfällt	entfällt	181.327,98 €
Lanadelumab (Takhzyro®)		131.816,71 € – 264.647,39 €	entfällt	entfällt	130.499,74 € – 262.003,33 €
Garadacimab (Andembry®)		260.672,08 €	entfällt	entfällt	260.672,08 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Donidalorsen ist laut Fachinformation indiziert für die routinemäßige Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [4]. Es ist davon auszugehen, dass Donidalorsen für viele Patienten

eine geeignete LTP darstellt. In dem Anwendungsgebiet von Donidalorsen bestehen jedoch auch alternative Optionen für eine LTP, daher ist nicht final abzuschätzen, wie groß der Versorgungsanteil von Donidalorsen tatsächlich ausfallen wird. Somit können zu dem jetzigen Zeitpunkt keine konkreten Angaben zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation gemacht werden.

Die routinemäßige Prophylaxe wird von den Patienten im Alltag eigenständig durchgeführt, daher ist davon auszugehen, dass die Anwendung von Donidalorsen überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Jahrestherapiekosten wurden pro Patient angegeben, daher ist keine Änderung der Jahrestherapiekosten aufgrund der Versorgungsanteile zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Den aktuellen Fachinformationen von Dawnzera[®], Andembry[®], Berinert[®], Cinryze[®], Takhzyro[®] und Orladeyo[®] wurden die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der jeweiligen Arzneimittel entnommen. Angaben für die Berechnung der

körpergewichtsabhängigen Dosierungen eines Erwachsenen bzw. einer 12-jährigen Person wurden dem Mikrozensus aus dem Jahr 2021 bzw. 2017 zugrunde gelegt.

Die Informationen zu den jeweiligen Preisen und Abschlägen wurden aus der Lauer-Taxe basierend auf dem Stand vom 01.02.2026 entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioCryst Ireland Limited (2021): Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. CSL Behring GmbH (2018): Berinert 2000/3000; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. CSL Behring GmbH (2025): ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Otsuka Pharma GmbH (2026): Dawnzera®. URL: www.fachinfo.de.
5. Takeda GmbH (2011): Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Takeda GmbH (2018): TAKHZYRO® 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: April 2025 [Zugriff: Dezember 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2017): Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: September 2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=55214825&p_sprache=D&p_thema_a_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. [Zugriff: September 2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Fachinformation von Donidalorsen sind die nachfolgenden Informationen entnommen worden [1].

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

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

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung

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

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

Ausgelassene Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation.

Art der Anwendung

Dawnzera ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

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

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

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

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

Allgemein

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

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

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

verursacht, die durch Arzneimitteltransporter, Plasmaproteinbindung oder CYP-Enzyme vermittelt werden, oder durch sie beeinflusst wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Es liegen keine Informationen zur Identifizierung potenzieller Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Sollten Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend Annex IIb des EPAR unterliegt Donidalorsen der ärztlichen Verschreibungspflicht [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ein Annex IV des EPAR liegt für Donidalorsen nicht vor [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Informationen zur Risikominimierung wurden dem Risk-Management-Plan des EPAR entnommen:

Tabelle 3-16: Zusammenfassung von Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxizität • Nierentoxizität • Blutungen/Thrombozytopenie
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung während der Schwangerschaft • Anwendung während der Stillzeit • Langzeitanwendung

Tabelle 3-17: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Hepatotoxizität	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Arzneimittel ist verschreibungspflichtig <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Nierentoxizität	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Arzneimittel ist verschreibungspflichtig <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Blutungen/Thrombozytopenie	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Arzneimittel ist verschreibungspflichtig <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Anwendung während der Schwangerschaft	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Arzneimittel ist verschreibungspflichtig <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Anwendung während der Stillzeit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Arzneimittel ist verschreibungspflichtig <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Langzeitanwendung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Arzneimittel ist verschreibungspflichtig <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Donidalorsen sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der aktuellen Fachinformation von Donidalorsen sowie dem EPAR und dessen relevanten Anhängen wurden die Angaben für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Otsuka Pharma GmbH (2026): Dawnzera®. URL: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA) (2026): Assessment report Dawnzera. [Zugriff: Februar 2026]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dawnzera>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassung s-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüf-stellen
1	721744-CS1	CT.gov: NCT03263507 [1]	abgeschlossen	-	ja	[2 (S. 1)]	32	0
2	ISIS 721744-CS2	CT.gov: NCT04030598 [3]	abgeschlossen	-	ja	[2 (S. 1)]	23	0
3	ISIS 727144-CS3	CT.gov: NCT04307381 [4] CTIS: 2024-517249-15-00 [5]	abgeschlossen	-	ja	[2 (S. 1-2)]	20	0
4	ISIS 721744-CS5 OASIS-HAE	CT.gov: NCT05139810 [6]	abgeschlossen	-	ja	[2 (S. 2-5)]	90 ¹	4
5	ISIS 721744-CS7	CT.gov: NCT05392114 [7] CITIS: 2023-509201-77-00 [8]	Laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	Dezember 2023	ja	[2 (S. 5-9)]	151	4+1 ²

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassung s-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Gesamt							316	5
In Prozent (%)								1,58
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) 1) 1 Patient (Behandlung Donidalorsen monatlich) zog seine Einwilligung vor Erhalt des Studienmedikaments zurück und wurde daher nicht weiter berücksichtigt. 2) 4 Patienten aus der Studie ISIS 721744-CS5 (OASIS-HAE) haben anschließend an der open-label Studie ISIS 721744-CS7 teilgenommen.								
CITIS: Clinical trial information system; CT: clinical trials; LPFV: Last patient first visit; LPI: Last patient in								

Von den fünf für die Zulassung relevanten Studien wurden zwei zumindest teilweise in Deutschland durchgeführt. Insgesamt wurden 1,58 % der Patienten in den Studienzentren in Deutschland rekrutiert.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Ionis Pharmaceutical Inc. (2022): Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Donidalorsen (IONIS-PKK-LRx) Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers. [Zugriff: Oktober 2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03263507?term=721744-CS1&rank=1>.
2. Ionis Pharmaceutical Inc. (2025): Number of patients by country and site for each study.
3. Ionis Pharmaceuticals Inc. (2023): A Study to Assess the Clinical Efficacy of Donidalorsen (Also Known as IONIS-PKK-LRx and ISIS 721744) in Participants With Hereditary Angioedema. [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04030598?term=NCT04030598&rank=1>.
4. Ionis Pharmaceuticals Inc. (2025): An Extension Study of Donidalorsen (IONIS-PKK-LRx) in Participants With Hereditary Angioedema. [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04307381?term=NCT04307381&rank=1>.
5. Ionis Pharmaceutical Inc. (2025): ISIS 721744-CS3: An Open-Label Extension Study of ISIS 721744 in Patients with Hereditary Angioedema. [Zugriff: Oktober 2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517249-15-00?lang=en>.
6. Ionis Pharmaceuticals Inc. (2025): OASIS-HAE - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Donidalorsen (ISIS 721744 or IONIS-PKK-LRx) in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05139810?term=NCT05139810&rank=1>.

7. Ionis Pharmaceuticals Inc. (2025): A Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Donidalorsen in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (HAE). [Zugriff: August 2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05392114?term=NCT05392114&rank=1>.
8. Ionis Pharmaceutical Inc. (2025): An Open-Label, Long Term Safety and Efficacy Study of Donidalorsen in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (HAE). [Zugriff: Oktober 2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509201-77-00>.