



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026012471

Datum 17 juni 2026
Betreft GVS-advies voor donidalorsen (Dawnzera®) voor hereditair angio-oedeem (HAE)

Dit is een rectificatie van de brief met datum 13 mei 2026 (referentie 2026010337). Het Zorginstituut heeft op uw verzoek een berekening van de gemiddelde kosten per patiënt per jaar toegevoegd voor donidalorsen, lanadelumab en garadacimab. De kostenberekening is als bijlage toegevoegd.

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u om donidalorsen (Dawnzera®) voor de preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 7 april 2026 (CIBG-nummer 26-09603).

Ziektebeeld

Hereditair of erfelijk angio-oedeem is een zeldzame ziekte. Het is een potentieel levensbedreigende ziekte die gekarakteriseerd wordt door aanvallen van zwellingen in de huid, buik, keel of mond. Bij deze ziekte werkt een eiwit in het bloed, dat normaal zwellingen voorkomt, niet goed. Daardoor kunnen er bij mensen met hereditair angio-oedeem zomaar zwellingen ontstaan zonder duidelijke reden of na een trigger zoals stress of een infectie. In Nederland lijden naar schatting 1 op de 50.000 mensen aan deze ziekte. Therapie bestaat uit symptomatische behandeling van acute aanvallen en het voorkomen van de aanvallen. Donidalorsen is bedoeld voor de preventie van de aanvallen. Patiënten worden voor preventie nu behandeld met een C1-esteraseremmer, lanadelumab, garadacimab of berotralstat. De laatste drie zijn recent door het Zorginstituut beoordeeld. ^{1,2,3}

Geregistreerde indicatie

Donidalorsen (Dawnzera®) is geïndiceerd voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. Het is beschikbaar in een voorgevulde

¹ GVS-advies lanadelumab (Takhzyro®) voor het voorkomen van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) | Zorginstituut Nederland

² Advies - vergoed berotralstat (Orladeyo®) voor het voorkomen van terugkerende aanvallen van een erfelijke zwellingsziekte | Zorginstituut Nederland

³ Advies - vergoed garadacimab (Andembry®) voor de behandeling van een erfelijke zwellingsziekte | Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon

A. van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie

2026012471

pen/spuit van 80 mg in 0,8 ml oplossing in een verpakking met 1 of 3 voorgevulde pennen/ spuiten.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Claim registratiehouder

Donidalorsen (Dawnzera®) heeft voor de geregistreerde indicatie een gelijke waarde ten opzichte van standaardprofilactische behandeling.

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Datum

17 juni 2026

Onze referentie

2026012471

Advies

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat donidalorsen onderling vervangbaar is met lanadelumab en garadacimab. Het Zorginstituut Nederland adviseert u daarom om donidalorsen (Dawnzera®) voor hereditair angio-oedeem op te nemen op bijlage 1A van het GVS in het cluster 0B06ACAP V met lanadelumab en garadacimab. Op basis van een gelijke waarde mag de nettoprijs van donidalorsen niet hoger zijn dan de nettoprijs van lanadelumab en garadacimab.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat donidalorsen onderling vervangbaar is met lanadelumab en garadacimab en daarom opgenomen kan worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster 0B06ACAP V. Voor donidalorsen is de standaarddosis vastgesteld op 2,63 mg per dag.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat donidalorsen bij genoemde indicatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van de lanadelumab en garadacimab en daarmee voldoet het aan de stand van wetenschap en praktijk. Door gebrek aan een vergelijkende studie tussen de middelen is uitgegaan van een naïeve indirecte vergelijking van de OASIS-HAE-studie (donidalorsen) en de HELP studie (lanadelumab). Op cruciale eindpunten zoals het aantal aanvallen van zwellingen en de kwaliteit van leven laten ze een vergelijkbaar effect zien. Dat geldt ook voor de ongunstige effecten en het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten. Eerder is geconcludeerd dat lanadelumab en garadacimab een gelijke waarde hebben³ en daarmee heeft donidalorsen ook een gelijke waarde met garadacimab.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport
- Kostenberekening

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum

17 juni 2026

Onze referentie

2026012471



Zorginstituut Nederland

Toets onderlinge vervangbaarheid donidalorsen (Dawnzera®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

| 11 mei 2026

Colofon

Zaaknummer	2025028231
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Toets onderlinge vervangbaarheid	4
1.1	Donidalorsen (Dawnzera®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
1.3	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	4
1.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	4
1.4.1	Gelijksoortig indicatiegebied	4
1.4.2	Gelijke toedieningsweg	5
1.4.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
1.4.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
1.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	6
1.6	Standaarddosering	6
2	Literatuur	7

1 Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 7 april 2026 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel donidalorsen (Dawnzera®).

1.1 Donidalorsen (Dawnzera®)

Samenstelling^[1]

Subcutane injectie. Elke 0,8 ml oplossing voor injectie bevat 80 mg donidalorsen. Er zijn verschillende verpakkingsgrootten. Er zijn verpakkingen met één voorgevulde pen/spuit en multiverpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen/spuiten. De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor donidalorsen (Dawnzera®) 80mg.

Geregistreerde indicatie^[1]

Donidalorsen is geïndiceerd voor de behandeling van routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van donidalorsen (Dawnzera®) stelt dat donidalorsen onderling vervangbaar is met lanadelumab, en daarom kan worden geplaatst in cluster 0B06ACAP V op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie HAE.

Er is geen algemene behandelrichtlijn voor de behandeling van HAE in Nederland. Het Nederlandse HAE expertisecentrum houdt zich aan de WAO/EAACI internationale richtlijn. In de WAO/EAACI richtlijn worden C1-esteraseremmers, lanadelumab en berotralstat aanbevolen als eerstelijnsbehandeling bij de langdurige preventie van recidiverende aanvallen van HAE. Androgenen worden geadviseerd als tweedelijnsbehandeling^[2].

De volgende geneesmiddelen bij HAE zijn in GVS opgenomen^[3-5].

- C1-esteraseremmers: Berinert® en Cinryze®
- Beroltralstat (Orladeyo®)
- Lanadelumab (Takhzyro®)
- Garadacimab (Andembry®)

De C1-esteraseremmers behoren tot GVS-cluster B06ACAO V. De hoofdindicatie van dit cluster is de *acute* behandeling van HAE. De hoofdindicatie van donidalorsen is de *preventie* van HAE. De toedieningsweg van beroltralstat (Orladeyo®) is oraal en van donidalorsen parenteraal/subcutaan.

Daarom is er op voorhand al te zeggen dat garadacimab niet onderling vervangbaar is met de C1-esteraseremmers en beroltralstat (Orladeyo®).

In deze beoordeling wordt daarom de onderlinge vervangbaarheid van donidalorsen met lanadelumab (Takhzyro®) en garadacimab (Andembry®) getoetst.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksortig indicatiegebied

Indicatie lanadelumab (Takhzyro®)^[6]

- Preventie van recidiverende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar.

Indicatie garadacimab (Andembry®)^[7]

- Routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder.

Indicatie donidalorsen (Dawnzera®)^[1]

- Routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

Zowel lanadelumab (Takhyzro®), garadacimab (Andembry®) als donidalorsen (Dawnzera®) worden parenteraal (subcutaan) toegediend^[1, 6, 7].

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Lanadelumab (Takhyzro®) is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder^[6].

Garadacimab is bestemd voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder^[7].

Donidalorsen is bestemd voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder^[1].

Beide middelen kunnen worden gebruikt voor volwassenen en adolescenten/kinderen. Geen van deze middelen heeft een toedieningsvorm die specifiek bedoeld is voor een bepaalde leeftijdscategorie, zoals (jonge) kinderen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van donidalorsen ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

In het GVS-advies van garadacimab bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder is geconcludeerd dat garadacimab en lanadelumab gelijke therapeutische waarde hebben^[3]. In het farmacotherapeutisch rapport van donidalorsen is vergeleken met alleen lanadelumab. Voor de uitgebreide beoordeling van de therapeutische waarde van donidalorsen versus lanadelumab wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport

Gunstige effecten

Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat er tussen donidalorsen en lanadelumab geen klinisch relevante verschillen zijn voor de uitkomstmaten het aantal angio-oedeem aanvallen, het percentage aanvalsvrije patiënten en de kwaliteit van leven (gemeten met de angio-oedeem (AE) kwaliteit van leven vragenlijst).

Tabel 1: Resultaten voor de relevante uitkomstmaten voor gunstige effecten uit OASIS-HAE-studie en de HELP-studie.

OASIS-HAE-studie ^[8]	Donidalorsen	Placebo
Aantal HAE-aanvallen per maand (aantal en BI)	0,44 (0,27 tot 0,73)	2,26 (1,66 tot 3,09)
Percentage aanvalsvrije patiënten	24 (53%)	2 (9%)

Verandering vanaf baseline in KvL gemeten met AE-KvL (gemiddeld met 95% BI)	-24,8 (-27,7 tot -9,5)	-7,1 (NR)
HELP-studie^[9]	Lanadelumab	Placebo
Aantal HAE-aanvallen per maand (aantal en BI)	0,26 (0,14 tot 0,46)	1,97 (1,64 tot 2,36)
Percentage aanvalsvrije patiënten	12 (44,4%)	1 (2,4%)
Verandering vanaf baseline in KvL gemeten met AE-KvL (gemiddeld met 95% BI)	-21,29 (-28,21 tot -14,37)	-4,72 (-10,46 tot 1,02)

Ongunstige effecten

Op basis van klinische studies was het aantal patiënten dat een ernstig ongunstig effect ontwikkelde en het aantal patiënten dat de behandeling staaakte wegens een ongunstig effect bij behandeling met donidalorsen niet verschillend ten opzichte van lanadelumab.

Tabel 2: Resultaten voor de ongunstige effecten uit OASIS-HAE-studie en HELP-studie.

OASIS-HAE-studie	Donidalorsen	Placebo
Ernstige ongunstige effecten	0	1 (5%)
Stakers wegens ongunstige effecten	0	0
HELP-studie	Lanadelumab	Placebo
Ernstige ongunstige effecten	1 (3,7%)	0
Stakers wegens ongunstige effecten	0	1 (2,4%)

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen donidalorsen en lanadelumab

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Donidalorsen (Dawnzera®) is onderling vervangbaar met lanadelumab en garadacimab.

1.6 Standaarddosering

De World Health Organisation (WHO) heeft geen DDD vastgesteld voor donidalorsen. In navolging van de systematiek van de bepaling van de DDD is bij het berekenen van de standaarddosering per middel uitgegaan van een lichaamsgewicht van 70 kg.

In de SmPC van donidalorsen (Dawnzera®) wordt een dosering aanbevolen van 80 mg geneesmiddel per maand. De standaarddosering van donidalorsen kan daarmee worden gesteld op 2,63 mg per dag^[1].

De World Health Organisation (WHO) heeft een DDD vastgesteld voor lanadelumab van 21,4 mg^[10].

2 Literatuur

1. EMA. SmPC Dawnzera.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J* 2022; 15: 100627. via 10.1016/j.waojou.2022.100627.
3. Zorginstituut Nederland. GVS advies lanadelumab (Takhyzro®) voor hereditair angio-oedeem. 2023. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2023/04/28/gvs-advies-lanadelumab-takhzyro/GVS-advies+lanadelumab+%28Takhzyro%C2%AE%29+voor+het+voorkomen+van+terugkerende+aanvallen+van+hereditair+angio-oedeem+%28HAE%29.pdf>.
4. Zorginstituut Nederland. GVS advies garadacimab (Andembry®) voor hereditair angio-oedeem Diemen, 2025. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2025/08/26/gvs-advies-garadacimab-andembry-bij-angio-oedeem/brief-aan-de-minister-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport-garadacimab-andembry-voor-hereditair-angio-oedeem.pdf>.
5. Zorginstituut Nederland. GVS Advies berotralstat (Orladeyo®) voor hereditair angio-oedeem. 2025. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/03/24/gvs-advies-berotralstat-orldeyo-voor-de-behandeling-van-hereditair-angio-oedeem>.
6. EMA. SmPC Takhyzro.
7. EMA. SmPC Andembry.
8. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine* 2024; 391: 21-31. via doi:10.1056/NEJMoa2402478.
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 320: 2108-21. via 10.1001/jama.2018.16773.
10. DDD van lanadelumab. Via https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=B06AC05.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport donidalorsen (Dawnzera®) bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem bij volwassenen en adolescenten patiënten van 12 jaar en ouder

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

| 11 mei 2026

Colofon

Zaaknummer	2025028231
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	11
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	11
2.2	Zoekstrategie	12
2.3	Selectiecriteria	12
3	Resultaten	13
3.1	Resultaten literatuursearch	13
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	13
3.3	Gunstige effecten interventie	14
3.3.1	Overige overwegingen	15
3.4	Ongunstige effecten	16
3.5	Ervaring	17
3.6	Toepasbaarheid	17
3.7	Gebruiksgemak	17
4	Eindbeoordeling	19
4.1	Bespreking relevante aspecten	19
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	19
4.1.2	Werkingsmechanisme	19
4.1.3	Passend onderzoek	19
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	19
4.1.5	Overige argumenten	20
4.1.6	Afweging relevante aspecten	20
4.2	Eindconclusie	20
5	Farmacotherapeutisch Kompas	21
5.1	Oud advies	21
5.2	Nieuw advies	21
	Bijlage 1: Zoekstrategie	22
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	23
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	25

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	26
Bijlage 5: Baseline tabel	27
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	28
Literatuur	29

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AE-KvL	Angio-oedeem kwaliteit van leven
ASO	<i>antisense-oligonucleotide</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
C1-INH	C1-inhibitoreiwit
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HAE	Hereditair angio-oedeem
HK	Kininogeen
HR	Hazard ratio
KTP	Kortetermijnprofylaxe
LTP	Langetermijnprofylaxe
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
PKK	prekallikreïne
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SD	Standaarddeviatie
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van donidalorsen (Dawnzera®) bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE). Donidalorsen is daarbij vergeleken met lanadelumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

HAE is een aandoening die wordt gekenmerkt door acute episoden van zwelling, onder meer in het gezicht en de lippen. Het betreft een ernstige aandoening met aanzienlijke impact op het dagelijks functioneren van patiënten. De behandeling van HAE bestaat uit de symptomatische behandeling en de preventie van HAE-aanvallen. Voor de preventie van aanvallen zijn momenteel C1-esterasremmers, berotralstat, garadamicab en lanadelumab beschikbaar.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de routinematige preventie van aanvallen van HAE. Ze claimt op basis van hetzelfde indicatiegebied een gelijke waarde ten opzichte van lanadelumab en garadacimab.

De effectiviteit van donidalorsen is onderzocht in een multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie (OASIS-HAE-studie). Deze studie toonde aan dat donidalorsen het aantal angio-oedeem aanvallen verlaagt en leidt tot een hoger percentage patiënten zonder aanval in vergelijking met best ondersteunende zorg. Het geeft ook een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo. Er is geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar dat donidalorsen direct vergelijkt met lanadelumab of garadacimab. Het effect van beide middelen is eerder beoordeeld door het Zorginstituut en klinisch relevant bevonden voor de genoemde indicatie. Omdat er geen direct vergelijkende studies beschikbaar waren, is de beoordeling uitgevoerd met een naïeve indirecte vergelijking van de placebo-gecontroleerde studies van donidalorsen (OASIS-HAE-studie) en lanadelumab (HELP-studie). Uit de naïeve indirecte vergelijking blijkt dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen donidalorsen en lanadelumab voor genoemde uitkomstmaten. De bijwerkingsprofielen van donidalorsen en lanadelumab verschillen enigszins, maar er zijn geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal patiënten dat stopt vanwege bijwerkingen.

Het Zorginstituut concludeert dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen donidalorsen en lanadelumab. Op basis van een eerdere vergelijking tussen lanadelumab en garadacimab concludeert het Zorginstituut ook dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen donidalorsen en garadacimab.

Donidalorsen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van HAE bij volwassenen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van garadacimab en lanadelumab.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van donidalorsen (Dawnzera®).

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van donidalorsen bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling

Donidalorsen (Dawnzera®)^[1]

Type toedieningsvorm: oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Geregistreerde indicatie: de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder.

Claim van de registratiehouder: Voor de routinematige preventie van aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) heeft donidalorsen (Dawnzera®) een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van de standaard profylactische behandeling voor HAE bij volwassenen en adolescenten van ≥ 12 jaar.

Doseringsadvies: De aanbevolen startdosis bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder is 80 mg donidalorsen eenmaal per maand via subcutane injectie.

Een doseringsinterval van 80 mg eenmaal per 2 maanden kan worden overwogen als de patiënt gedurende ten minste 3 maanden goed onder controle is (bijv. aanvalsvrij) terwijl hij/zij met donidalorsen behandeld wordt.

Samenstelling: Elke voorgevulde pen bevat 80 mg donidalorsen (als donidalorsen-natrium) in 0,8 ml oplossing.

Werkingsmechanisme: Donidalorsen is een medicijn dat hoort bij de groep *antisense-oligonucleotiden*, ook wel ASO's genoemd. Dat zijn kleine stukjes genetisch materiaal die het lichaam kunnen helpen om bepaalde eiwitten minder te maken. In dit geval zorgt donidalorsen ervoor dat het 'recept' waarmee het lichaam het eiwit prekallikreïne (PKK) maakt, wordt herkend en afgebroken. Hierdoor kan de cel veel minder PKK produceren. PKK is de voorloper van plasmakallikreïne, een stof die uiteindelijk leidt tot de vorming van bradykinine. Bradykinine zet bloedvaten wijder open en veroorzaakt de zwellingen die typisch zijn voor HAE. Door met een ASO gericht de hoeveelheid PKK te verlagen, doorbreekt donidalorsen deze kettingreactie en helpt het om aanvallen van zwelling te voorkomen.

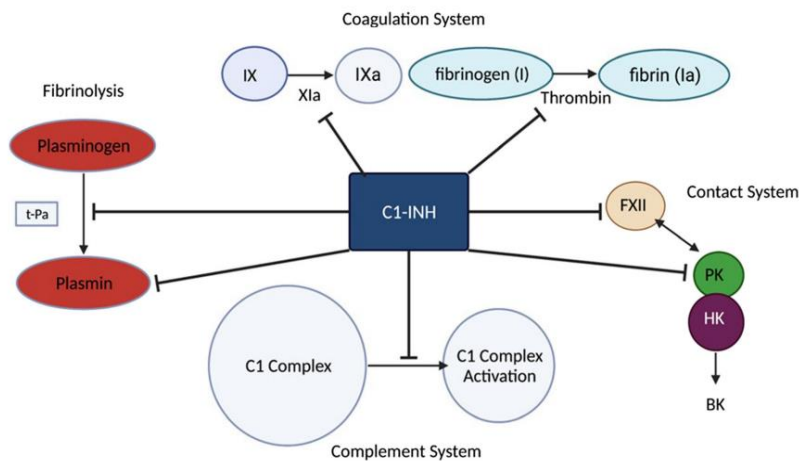
1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Hereditair angio-oedeem (HAE) is een zeldzame, autosomaal dominante aandoening. Het is een potentieel levensbedreigende ziekte, die gekarakteriseerd wordt door aanvallen van zwellingen in de huid en de slijmvliezen^[2]. Er zijn drie vormen van HAE, type I t/m III. Bij ongeveer 85% van de gevallen is er sprake van type I. Type II komt voor bij ongeveer 15% van de gevallen en een zeer klein aantal patiënten heeft type III. Type I en type II zijn het gevolg van een mutatie in het SERPING1-gen, wat codeert voor het C1-inhibitoreiwit (C1-INH). Dit eiwit speelt een belangrijke rol in het coagulatie

complement, contactsystemen en fibrinolyse. Bij type I leidt de mutatie in het gen tot een verlaagd gehalte aan C1-INH. Bij type II is het C1-INH gehalte normaal of verhoogd, maar functioneert het eiwit niet goed. Type III (ook wel HAE met normale C1-INH genoemd) is over het algemeen een oestrogeenafhankelijke vorm van HAE met normale C-INH activiteit^[2-4].

De normale biologische rol van C1-INH in de immuunrespons is het reguleren van de activering van de processen die betrokken zijn bij ontsteking en stolling. De bradykinine-vormende cascade, ook wel het plasmacontactstelsel genoemd, speelt een cruciale rol bij vasodilatatie, bloedstolling en fibrinolyse. Het plasmacontactstelsel wordt geïnitieerd wanneer factor XII via autoactivatie wordt geactiveerd tot factor XIIa. Dit kan idiopathisch zijn of kan worden veroorzaakt door trauma, microbiële infecties of oestrogeenbevattende geneesmiddelen. Factor XIIa zet prekallikreïne om in plasmakallikreïne, dat vervolgens bradykinine afsplitst van kininogeen (HK). Bradykinine bindt zich aan de B2-receptor op endotheelcellen, hetgeen resulteert in relaxatie van gladde spiercellen, vasodilatatie en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die zwellingen veroorzaakt. Op normale functionele fysiologische niveaus remt C1-INH plasmakallikreïne en factor XIIa, waardoor de productie van bradykinine wordt gereguleerd^[5].



Figuur 1: Schematische weergave van de pathofysiologie van HAE^[4]

1.2.2 Symptomen en ernst

HAE presenteert zich doorgaans in de vorm van acute episoden van zwellingen. Deze zwellingen treden op in onder meer de lippen, het gezicht, de nek, de extremiteiten, de mond en het strottenhoofd, en gaan vaak gepaard met buikpijn^[2].

HAE is een ernstige aandoening die een aanzienlijke impact heeft op het dagelijks functioneren van patiënten. De zwellingen kunnen zich snel ontwikkelen en ernstig van aard zijn, wat het zicht kan belemmeren en de mogelijkheid tot spreken, eten en ademen kan beperken. De buikpijn is vaak invaliderend en perifere zwellingen kunnen het lichamelijk functioneren aanzienlijk verminderen^[2]. Tussen de aanvallen door worden vaak vermoeidheid en huiduitslag gemeld. Emotionele symptomen, zoals verdriet, depressie, zorgen, angst en ongerustheid worden over de gehele duur van de aandoening gerapporteerd^[4].

Als HAE niet wordt behandeld, nemen de zwellingen meestal spontaan af binnen twee tot vijf dagen. In ernstige gevallen, met name bij aanvallen in het strottenhoofd, kan de zwelling leiden tot verstikking. Hoewel laryngeale zwellingen slechts bij ongeveer 0,9%

van de aanvallen optreden, krijgt naar schatting 50% van de patiënten in de loop van het leven te maken met ten minste één aanval in het strottenhoofd^[4]. Desondanks hebben patiënten met HAE doorgaans een normale levensverwachting^[6].

1.2.3 Prevalentie en incidentie

De prevalentie van HAE wordt geschat op ongeveer 1:50.000 en komt even vaak voor bij mannen als vrouwen. De eerste klachten ontstaan over het algemeen tussen de 4 en 18 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 10 jaar. De diagnose is gemiddeld 8,5 jaar na de eerste klachten. De late diagnose is voornamelijk het gevolg van verkeerde interpretatie van de symptomen en een algemeen gebrek aan bekendheid met de aandoening^[7].

Volgens de GIP-databank werden er 267 patiënten medicamenteus behandeld voor HAE in 2024. Dit aantal is echter een combinatie van gebruikers van middelen die zijn geïndiceerd voor de routinematige preventie en voor de acute behandeling van HAE aanvallen. In 2024 werden 66 patiënten behandeld met lanadelumab^[8]. Garadacimab wordt vergoed sinds augustus 2025^[9] en is daarom niet terug te zien in de cijfers bij tabel 1. Met de introductie van garadacimab en mogelijk donidalorsen wordt - door een door de registratiehouder geraadpleegde expert - verwacht dat de hoeveelheid HAE-patiënten dat in aanmerking komt voor een LTP zal toenemen naar ongeveer 133 patiënten per jaar.

Tabel 1: Gebruikers van middelen bij hereditair angio-oedeem^[8]

	2023	2024
B06AC01 C1-esteraseremmer uit plasma (Cinryze ®)	141	145
B06AC02 Icatibant (Firazyr ®)	107	130
B06AC04 Conestat alfa (Ruconest ®)	4	2
B06AC05 Lanadelumab (Takhzyro ®)	27	66

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Er is geen algemene behandelrichtlijn voor de behandeling van HAE in Nederland. De diagnose en behandeling van HAE wordt beschreven in een internationale richtlijn van de World Allergy Organization (WAO) in samenwerking met de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)^[10].

De behandeling van HAE kan worden onderscheiden in:

- 1) acute aanvalsbehandeling
- 2) preventie van aanvallen, waaronder kortetermijnprofylaxe (KTP) en langetermijnprofylaxe (LTP).

De WAO/EAACI richtlijn beschrijft dat LTP overwogen moet worden bij alle HAE-patiënten en geïndividualiseerd dient te worden. Daarbij moet rekening worden gehouden met de ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, de beschikbaarheid van zorg, en het niet bereiken van adequate controle met geschikte acute behandeling^[10].

Het doel van LTP is het bereiken van volledige controle over de ziektelast en tegelijkertijd te proberen om de last (burden) van de behandeling en bijwerkingen te minimaliseren. Succesvol LTP vereist een hoge mate van therapietrouw; daarom moet rekening worden gehouden met de voorkeuren van de patiënt. Bij patiënten die LTP gebruiken moet regelmatig de werkzaamheid en veiligheid van de therapie worden beoordeeld. Daarnaast moet bekeken worden of de dosering en/of het

behandelingsinterval moeten worden aangepast aan de klinische respons. Oedeem in de bovenste luchtwegen en andere aanvallen kunnen optreden ondanks het gebruik van LTP^[10]. In de richtlijn wordt daarom benoemd dat alle patiënten die LTP gebruiken alsnog medicatie moeten gebruiken voor de behandeling van acute HAE aanvallen (intraveneuze C1-esteraseremmer, ecallantide of icatibant)^[10].

In de WAO/EAACI richtlijn worden C1-esteraseremmers, lanadelumab en berotralstat aanbevolen als eerstelijnsbehandeling bij de langdurige preventie van recidiverende aanvallen van HAE. Androgenen worden geadviseerd als tweedelijnsbehandeling^[10].

In Nederland zijn er vijf geneesmiddelen opgenomen in het GVS met de indicatie: 'Preventie van recidiverende aanvallen van HAE'^[9]:

- C1-esteraseremmers: Berinert® en Cinryze®
- Lanadelumab (Takhzyro®)
- Berotralstat (Orladeyo®)
- Garadacimab (Andembry®)

In april 2023 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat de twee C1-esteraseremmers en lanadelumab een gelijke waarde hebben^[6]. In april 2025 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat berotralstat een gelijke waarde heeft in vergelijking met C1-esteraseremmers en lanadelumab^[11]. In augustus 2025 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat garadacimab en lanadelumab een gelijke waarde hebben^[9].

In dit rapport wordt donidalorsen vergeleken met lanadelumab en garadacimab.

- De C1-esteraseremmers kennen een breder indicatiegebied dan donidalorsen, waarbij de primaire toepassing ligt bij de *acute* behandeling van HAE-aanvallen. Daarom is dit geen vergelijkende behandeling.
- Berotralstat heeft een indicatiegebied dat vergelijkbaar is met dat van donidalorsen, maar onderscheidt zich door de orale toedieningsvorm in plaats van de subcutane toediening. Daarom geniet dit middel niet de voorkeur als vergelijkende behandeling.
- Donidalorsen heeft een indicatiegebied dat vergelijkbaar is met garadacimab en lanadelumab, kennen ook een subcutane toediening en, werken in op dezelfde cascade, al verschilt het aangrijpingspunt binnen de cascade. In dit dossier wordt daarom beoordeeld of donidalorsen, een gelijke therapeutische waarde heeft als lanadelumab en garadacimab.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet donidalorsen (Dawnzera®) bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met hereditair angio-oedeem (HAE) waarbij routinematige preventie van terugkerende aanvallen is aangewezen
Interventie	Donidalorsen
Controle-interventie	Lanadelumab of garadacimib
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- Aantal angio-oedeem aanvallen- Aantal aanvalsvrije patiënten- Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- Ernstige ongunstige effecten- Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Een behandelduur van 6 maanden

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat direct vergelijkend gerandomiseerd dubbelblind onderzoek wenselijk is.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Volgens de WAO/EAACI richtlijn is het doel van lange termijn profylaxe het bereiken van volledige controle over de ziektelast en tegelijkertijd te proberen om de last van de behandeling en bijwerkingen te minimaliseren^[10]. De cruciale uitkomstmaten hebben dan ook betrekking op aanvalsvermindering, verbetering van de kwaliteit van leven en de bijwerkingen.

Angio-oedeem aanvallen en aantal aanvalsvrije patiënten

De behandeling met donidalorsen is gericht op de preventie van angio-oedeemaanvallen. Het primaire doel is dan ook het voorkomen van dergelijke aanvallen. Daarnaast stelt de EMA ook het aantal aanvalsvrije patiënten als cruciale uitkomstmaat^[2].

Klinische relevantiegrens:

Er zijn geen klinische relevantiegrenzen vastgesteld voor het aantal angio-oedeem aanvallen en het aantal aanvalsvrije patiënten bij de profylaxe van HAE.

Kwaliteit van leven

HAE is een ernstige aandoening die een grote invloed kan hebben op het dagelijks functioneren. Een cruciaal doel van de behandeling is dan ook verbetering van de kwaliteit van leven. Het beoordelen van de kwaliteit van leven bij patiënten kan worden gedaan met de gevalideerde ziekte specifieke kwaliteit van leven vragenlijst; de angio-oedeem kwaliteit van leven (AE-KvL). De AE-KvL is een vragenlijst met 17 vragen, onderverdeeld in vier domeinen: functioneren, vermoeidheid/humeur, angst/schaamte en voedsel. De scores variëren van 0 tot 100. Een lagere score betekent een betere kwaliteit van leven^[12, 13].

De klinische relevantiegrens:

Het minimaal klinisch relevant verschil (MCID) voor de AE-KvL totaalscore is een vermindering van 6 punten^[14].

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige ongunstige effecten' en 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over donidalorsen en lanadelumab bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
- Meta-analyses
- Systematische reviews

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen

- Fase 2 studies bij aanwezigheid van fase 3 studies
- Leeftijd van geïncludeerde patiënten
- Publicaties waarvan alleen een abstract beschikbaar is
- Posterpresentaties of presentaties voor congressen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 31 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Dit zijn de HELP-studie (lanadelumab)^[15], de VANGUARD-studie^[16] (garadacimab), en de OASIS-HAE-studie (donidalorsen)^[17].

Er is geen directe of indirecte vergelijking beschikbaar tussen donidalorsen en lanadelumab of garadacimab bij de behandeling van HAE. De werkzaamheid en veiligheid van deze middelen zijn onderzocht in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III-studies die hierboven genoemd worden. De studies van donidalorsen, lanadelumab en garadacimab komen qua studieopzet, uitkomsten en indicatiegebied grotendeels overeen. Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat garadacimab en lanadelumab gelijke therapeutische waarde hebben^[9]. Op basis van het aantal voorschrijvingen is er gekozen om lanadelumab als vergelijkende behandeling in dit rapport te gebruiken. Uiteindelijk zijn er daarom 2 studies geïncludeerd, de HELP-studie en de OASIS-HAE-studie en is op basis van deze studies een naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Donidalorsen (OASIS-HAE studie)^[17]

De effectiviteit van donidalorsen bij volwassenen en adolescenten (>12 jaar) met HAE type I en II is onderzocht in een multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie, de OASIS-HAE studie. Er vond randomisatie plaats naar een dosering van 80 mg met een 4-wekelijkse interval of een 8-wekelijkse interval in een 2:1 verhouding. Binnen deze groepen werd gerandomiseerd naar donidalorsen of placebo in een 3:1 verhouding. Er werden in totaal 90 patiënten geïncludeerd in de studie. In dit dossier worden alleen de resultaten van de interventie 80 mg donidalorsen om de vier weken beoordeeld, omdat deze dosering gelijk is aan de initiële onderhoudsdosering van donidalorsen.

Er werden 45 patiënten in de interventiegroep en 22 in de placebogroep geïncludeerd. De follow-up was 25 weken. Het primaire eindpunt van de OASIS-HAE-studie was het aantal aanvallen tijdens de behandelperiode van 25 weken. De secundaire eindpunten van de studie waren: het aantal patiënten dat aanvalsvrij was aan het einde van de behandelperiode, het aantal matige of ernstige aanvallen tijdens de behandelperiode en de kwaliteit van leven. Omdat door het werkingsmechanisme van donidalorsen de effecten door het werkingsmechanisme niet direct merkbaar zijn, zijn alle secundaire eindpunten van de OASIS-HAE studie gemeten vanaf week 5 tot 25 van de studie. Dit in tegenstelling tot de eindpunten van lanadelumab, welke gezien het werkingsmechanisme wel direct effect zal hebben.

Na de studieperiode hadden patiënten uit OASIS-HAE studie de mogelijkheid door te stromen naar door de OASIS-HAE-OLE-studie. Patiënten die eerder in de OASIS-HAE studie placebo ontvingen werden overgezet naar donidalorsen elke maand. De kenmerken van de OASIS-HAE studie staan in bijlage 2 en de baselinekarakteristieken in bijlage 5.

Lanadelumab (de HELP-studie)^[15]

De effectiviteit van lanadelumab bij volwassenen en adolescenten (>12 jaar) met HAE type I en II is onderzocht in een multicenter-, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde,

gerandomiseerde studie, de HELP studie. Er vond randomisatie plaats, gestratificeerd naar aanvalsfrequentie bij baseline, naar lanadelumab en placebo in 2:1 verhouding. Er werden 68 patiënten geïncludeerd in de studie. Patiënten die gerandomiseerd waren naar lanadelumab kregen lanadelumab 150 mg om de vier weken, lanadelumab 300 mg om de vier weken of lanadelumab 300 mg om de twee weken (in 1:1:1 verhouding) toegewezen. De follow-up duur was zes maanden. Na zes maanden hadden patiënten de mogelijkheid om door te stromen naar de open-label, enkel-armige HELP-OLE-studie. Het primaire eindpunt van de HELP studie was het aantal aanvallen tijdens de behandelperiode van 26 weken. De secundaire eindpunten van de studie waren: het aantal patiënten dat aanvalsvrij was aan het einde van de behandelperiode, het aantal matige of ernstige aanvallen tijdens de behandelperiode en de kwaliteit van leven. De kenmerken van de HELP studie staan in bijlage 2 en de baselinekarakteristieken in bijlage 5.

In dit dossier worden alleen de resultaten van de interventie 300 mg lanadelumab om de twee weken beoordeeld, omdat deze dosering gelijk is aan de initiële onderhoudsdosering van lanadelumab.

Baselinekarakteristieken

De baselinekarakteristieken van beide studies komt grotendeels overeen. Uit de OASIS-HAE-studie werden niet alle relevante baselinekarakteristieken gerapporteerd. Het was bijvoorbeeld onbekend hoeveel patiënten profylactische therapie hebben gehad in de 3 voorafgaande maanden van de behandeling. Het aantal HAE-aanvallen in de 12 maanden voorafgaand aan screening was hoger in de donidalorsen-groep ($45,7 \pm 43$) dan in de placebogroep ($29,1 \pm 21,1$); en ook hoger dan in de HELP-studie (respectievelijk 20 en 30 voor de lanadelumab- en placebo-groep). Het aantal HAE-aanvallen tijdens de run-in periode was wel ongeveer gelijk. De populaties zijn daarom voldoende vergelijkbaar. Zie voor de uitgebreide de baselinekarakteristieken bijlage 5.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6.

Aantal angio-oedeem aanvallen

Het aantal aanvallen in de run-in periode per maand was in de donidalorsen-groep van de OASIS-HAE-studie $3,6 \pm 2,2$ en in de placebogroep was dit $2,9 \pm 1,7$. Na behandeling was in de donidalorsen groep het gemiddeld aantal aanvallen in de eerste 25 weken per maand 0,44 (95% BI 0,27 tot 0,73) vergeleken met 2,26 (95% BI 1,66 tot 3,09) in de placebogroep. De aanvalsfrequentie in week 5-25 was in de donidalorsen groep 0,30 (95% BI 0,15 tot 0,58) en 2,25 (1,59 tot 3,18) in de placebogroep.

In de HELP-studie was het gemiddelde aantal aanvallen in de run-in periode per maand 3,5 en 4,0 respectievelijk voor de lanadelumab en placebogroep. Na 6 maanden bedroeg in de lanadelumab groep het gemiddeld aantal aanvallen 0,26 (95% BI 0,14 tot 0,46), ten opzichte van 1,97 (95% BI 1,64 tot 2,36) in de placebogroep.

Op basis van deze data kan geconcludeerd worden dat het aantal angio-oedeem aanvallen significant kleiner is met donidalorsen en lanadelumab dan met placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen donidalorsen en lanadelumab op de reductie van het aantal angio-oedeem aanvallen. De resultaten staan weergegeven in tabel 3.

Het percentage aanvalsvrije patiënten

Tussen week 5 en 25 was het percentage aanvalsvrije patiënten in de donidalorsen-groep van de OASIS-HAE-studie 53% (24 patiënten). In de placebogroep was 9% (2 patiënten) in deze periode aanvalsvrij. In de lanadelumab groep van de HELP-studie was het percentage aanvalsvrije patiënten aan het einde van de studie 44,4% (12 patiënten), vergeleken met 2,4% (1 patiënt) in de placebogroep.

Op basis van deze resultaten kan geconcludeerd worden dat de kans op een respons op het percentage aanvalsvrije patiënten groter is met donidalorsen en lanadelumab dan met placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen donidalorsen en lanadelumab op het percentage aanvalsvrije patiënten. De resultaten staan weergegeven in tabel 3.

Kwaliteit van leven

Beide middelen leiden tot een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. In de donidalorsen groep van de OASIS-HAE-studie was de gemiddelde verandering in de kwaliteit van leven -24,8 (95% BI -27,7 tot -9,5), vergeleken met -7,1 (95% BI niet gerapporteerd) in de placebogroep. De gemiddelde verandering van de kwaliteit van leven na behandeling met lanadelumab was -21,29 (95% BI -28,21 tot -14,37). In de placebogroep was de verandering in kwaliteit van leven -4,72 (95% BI -10,46 tot 1,02).

De kans op een respons op kwaliteit van leven is klinisch relevant groter bij donidalorsen en lanadelumab vergeleken met placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen tussen donidalorsen en lanadelumab op kwaliteit van leven. De resultaten staan weergegeven in tabel 3.

3.3.1 *Overige overwegingen*

Vergelijkbaarheid OASIS-HAE-studie en de HELP-studie

Hoewel niet alle baselinekarakteristieken bekend zijn van de OASIS-HAE-studie, zijn de studies in opzet en populatie voldoende vergelijkbaar.

Type III

Zoals beschreven in 1.2.1. zijn er drie typen HAE. In de eerder beschreven studies naar donidalorsen en lanadelumab zijn geen patiënten met HAE type III geïnccludeerd. In een fase II studie naar de werkzaamheid en veiligheid van garadacimab is een klein aantal patiënten (n=6) geïnccludeerd met normale C1-activiteit. Bij deze patiënten werd een verlaging van het aantal angio-oedeemaanvallen waargenomen. Op basis hiervan, in combinatie met de zeldzaamheid van type III en het ontbreken van schadelijke effecten bij deze patiëntengroep, acht de EMA het acceptabel dat patiënten met HAE type III niet worden uitgesloten van de geregistreerde indicatie. Het Zorginstituut volgt deze redenering voor donidalorsen.

Effect later bij donidalorsen

Het werkingsmechanisme van donidalorsen zorgt ervoor dat het effect later optreedt dan bij lanadelumab. Dit heeft te maken met de voorraad PKK die in het bloed zit. Dat moet op een natuurlijke wijze worden afgebroken, wat meestal tot 5 weken duurt voor het effect van donidalorsen zichtbaar is. Dit is ook te zien in het aantal aanvallen per maand, wat bij donidalorsen lager ligt in de periode van week 5-25, dan over de gehele periode van week 1-25. Over de eerste 4 weken zijn geen resultaten gerapporteerd.

Lange termijn effecten

Er loopt een studie naar de lange termijn effectiviteit en veiligheid van donidalorsen, de OASIS-HAE-OLE studie. In de periode week 4 t/m 52, was 48% van de patiënten aanvalsvrij. Het aantal aanvallen per maand was in 0,2 in de groep die elke 4 weken donidalorsen krijgt^[18]. Het effect van de donidalorsen lijkt daarmee aan te houden.

Tabel 3: Gunstige effecten van donidalorsen vergeleken met lanadelumab bij patiënten met hereditair angio-oedeem.

	OASIS-HAE-studie		HELP-studie	
	<i>Donidalorsen (n=45)</i>	<i>Placebo (n=22)</i>	<i>Lanadelumab (n=27)</i>	<i>Placebo (n=41)</i>
<i>Aantal HAE-aanvallen per maand (aantal en BI)</i>	0,44 (0,27 tot 0,73)	2,26 (1,66 tot 3,09)	0,26 (0,14 tot 0,46)	1,97 (1,64 tot 2,36)
<i>Percentage aanvalsvrije patiënten</i>	24 (53%)	2 (9%)	12 (44,4%)	1 (2,4%)
<i>Verandering vanaf baseline in KvL gemeten met AE-KvL (gemiddeld met 95% BI)</i>	-24,8 (-27,7 tot -9,5)	-7,1 (NR)	-21,29 (-28,21 tot -14,37)	-4,72 (-10,46 tot 1,02)

NR=niet gerapporteerd.

3.4 Ongunstige effecten

De voornaamste bijwerkingen van donidalorsen zijn reacties op de plaats van injectie en veranderingen in de leverwaarden. De voornaamste bijwerkingen van lanadelumab zijn reacties op de plaats van injectie, duizeligheid, spierpijn en overgevoelheidsreacties.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen donidalorsen en lanadelumab in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten.

Incidentie ernstige ongunstige effecten¹

In de interventiegroep van de OASIS-HAE-studie werden geen ernstige ongunstige effecten gerapporteerd. In de placebogroep ervaarde 5% (1 patiënt) een ernstig ongunstig effect.

In de interventiegroep van de HELP-studie ervaarde 3,7% (1 patiënt) een ernstig ongunstig effect. In de placebogroep waren er geen ernstige ongunstige effecten gerapporteerd. De resultaten staan weergegeven in tabel 4.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen donidalorsen en lanadelumab in het optreden van ernstige ongunstige effecten.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten¹

In de OASIS-HAE-studie waren er in beide armen geen stakers als gevolg van ongunstige effecten. In de interventiegroep van de HELP-studie waren er geen stakers als gevolg van ongunstige effecten. In de placebogroep van de HELP-studie was er één patiënt (2,4%) die staakte als gevolg van een ongunstig effect. De resultaten staan weergegeven in tabel 4.

¹ OASIS-HAE-studie beschrijft alleen interventie-gerelateerde ongunstige effecten
| 11 MEI 2026 | Farmacotherapeutisch rapport donidalorsen (Dawnzera®)
bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair
angio-oedeem bij volwassenen en adolescentie patiënten van 12 jaar en
ouder 2025028231

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen donidalorsen en lanadelumab in het aantal stakers wegens ongunstige effecten.

Tabel 4: Resultaten voor de ongunstige effecten uit de OASIS-HAE-studie en de HELP-studie.

	OASIS-HAE-studie		HELP-studie	
	<i>Donidalorsen (n=45)</i>	<i>Placebo (n=22)</i>	<i>Lanadelumab (n=27)</i>	<i>Placebo (n=41)</i>
<i>Ernstige ongunstige effecten</i>	0	1 (5%)	1 (3,7%)	0
<i>Stakers wegens ongunstige effecten</i>	0	0	0	1 (2,4%)

3.5 Ervaring

De ervaring met donidalorsen is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met donidalorsen vergeleken met lanadelumab

	Donidalorsen	Lanadelumab
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	x
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Beide geneesmiddelen zijn even breed toepasbaar.

Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van donidalorsen bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar. Lanadelumab kan wel worden toegepast bij pediatrische patiënten.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van donidalorsen is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van donidalorsen vergeleken met lanadelumab

	Donidalorsen	Lanadelumab
Toedieningswijze	Subcutaan	Subcutaan
Toedieningsfrequentie	Injectie met 80 mg subcutaan een keer per maand. Voor patiënten die minimaal 3 maanden donidalorsen hebben ontvangen en geen aanval hebben ervaren kan de dosering worden aangepast naar 80 mg eens per 2 maanden.	Aanbevolen begindosering is injectie met 300 mg om de twee weken. Bij patiënten die behandeld worden en stabiel en aanvalsvrij zijn kan dosering reductie van 300 mg naar om de 4 weken in overweging worden genomen, vooral bij patiënten met een laag gewicht.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

HAE is een aandoening die gekenmerkt wordt door acute episoden van zwellingen in onder meer de lippen en het gezicht. HAE is een ernstige aandoening die aanzienlijke impact heeft op het dagelijks functioneren van patiënten. Voor de preventie van aanvallen zijn momenteel C1-esterremmers, beroltralstat, lanadelumab en garadacimab beschikbaar. De registratiehouder claimt voor de routinematige preventie van aanvallen van HAE een gelijke waarde van donidalorsen ten opzichte van de standaard profylactische behandeling voor HAE. In dit rapport is donidalorsen vergeleken met lanadelumab bij de routinematige preventie van aanvallen ten gevolge van HAE.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Donidalorsen is een medicijn dat hoort bij de groep antisense-oligonucleotiden, ook wel ASO's genoemd. Door blokkering van het stuk RNA betrokken bij vorming van PKK wordt dit eiwit en vervolgens ook bradykinine minder gevormd wat minder ontstekingen en zwellingen, die typisch zijn voor erfelijk angio-oedeem (HAE), geeft. Omdat de voorraad PKK die in het bloed zit, op natuurlijke wijze moet worden afgebroken, duurt het meestal tot 5 weken voor het effect van donidalorsen zichtbaar is.

Lanadelumab is een volledig menselijk monoklonaal antilichaam (IgG1/ lichte keten van het κ -type) en remt de proteolytische activiteit van actief plasmakallikreïne. Hierdoor is het effect van lanadelumab vrijwel direct. In de eerste weken is het effect bij donidalorsen nog niet duidelijk zichtbaar, in tegenstelling tot effect bij lanadelumab en garadecimab. Na de eerste weken zijn de behandelresultaten vergelijkbaar. Omdat donidalorsen bedoeld is als langetermijnprofylaxe en er gebruik kan worden gemaakt van rescuemedicatie zien we dit niet als een reden om geen gelijke waarde te concluderen. Het relatief latere optreden van het effect wordt ook door de beroepsgroep op de lange termijn als verwaarloosbaar beoordeeld.

4.1.3 *Passend onderzoek*

In dit rapport is donidalorsen vergeleken met lanadelumab bij de behandeling van volwassenen en adolescenten met HAE. Omdat geen direct vergelijkende studies beschikbaar waren, is een naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd.

De effectiviteit en veiligheid van donidalorsen is onderzocht in een fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (OASIS-HAE-studie). De effectiviteit en veiligheid van lanadelumab zijn onderzocht in de HELP-studie. Een direct vergelijking tussen donidalorsen en lanadelumab of garadecimab was gewenst geweest voor de beoordeling. Desondanks wordt een naïeve indirecte vergelijking tussen de OASIS-HAE- en de HELP-studie als acceptabel beschouwd om de relatieve effectiviteit te beoordelen.

4.1.4 *Effectiviteitsargumenten*

Gunstige effecten

Uit de OASIS-HAE-studie en HELP-studie blijkt dat het effect op het aantal angio-oedeem aanvallen groter is dan met placebo. Ook is het percentage aanvalsvrije patiënten groter en de kwaliteit van leven beter ten opzichte van placebo. Deze studies kenmerken zich door een laag risico op bias, wat de betrouwbaarheid van de resultaten versterkt. De naïeve indirecte vergelijking laat geen klinisch relevante verschillen zien in het effect van donidalorsen en lanadelumab op het aantal angio-oedeem aanvallen, het percentage aanvalsvrije patiënten en de kwaliteit van leven.

Ongunstige effecten

Hoewel de bijwerkingenprofielen enigszins verschillen zijn er geen relevante verschillen tussen donidalorsen en lanadelumab in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten.

Omdat het Zorginstituut geconcludeerd heeft dat lanadelumab en garadacimib een gelijke waarden hebben, geldt dat er tussen donidalorsen en garadacimib ook geen klinisch relevante verschillen bestaan op de gunstige en ongunstige effecten.

4.1.5 *Overige argumenten*

Toepasbaarheid / gebruiksgemak

Er zijn geen grote verschillen in het toepassingsgebied en gebruiksgemak van donidalorsen en lanadelumab. Lanadelumab kan toegepast worden bij pediatrische patiënten, terwijl voor donidalorsen de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 12 jaar nog niet is onderzocht. Daarentegen biedt donidalorsen mogelijk meer gebruiksgemak. Donidalorsen wordt eenmaal per maand gedoseerd, en indien aanvalsvrij, kan de frequentie van elke 2 maanden worden toegepast, terwijl de initiële onderhoudsdosering van lanadelumab om de twee weken is.

4.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Na behandeling met donidalorsen nemen angio-oedeem aanvallen af en neemt het percentage aanvalsvrije patiënten en kwaliteit van leven toe. Voor patiënten met HAE is ook behandeling met lanadelumab of garadacimib mogelijk. De resultaten met deze behandelingen zijn in dezelfde orde van grootte op deze uitkomsten. De toedieningsfrequentie is lager voor donidalorsen.

De tragere werking van donidalorsen is voor het Zorginstituut geen reden om geen gelijke waarde te concluderen, omdat rescuemedicatie beschikbaar is en de resultaten later vergelijkbaar zijn. Deze verschillen maken het bovendien mogelijk voor de behandelend arts om samen met de patiënt te beslissen welk middel het beste past.

4.2 *Eindconclusie*

Donidalorsen voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassenen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van lanadelumab en garadacimab.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij de lange termijn preventieve behandeling (LTP) van aanvallen van hereditair angio-oedeem als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie kunnen C1-esteraseremmerpreparaten, garadacimab, lanadelumab of berotralstat worden gebruikt. Deze middelen geven een vermindering in het aantal HAE-aanvallen en een verbetering in kwaliteit van leven.

5.2 Nieuw advies

Bij de lange termijn preventieve behandeling (LTP) van aanvallen van hereditair angio-oedeem als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie kunnen berotralstat, C1-esteraseremmerpreparaten, donidalorsen, garadacimab of lanadelumab worden gebruikt. Deze middelen geven een vermindering in het aantal HAE-aanvallen en een verbetering in kwaliteit van leven.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2026 met de volgende zoektermen:

((HEREDITARY ANGIOEDEMA (20)) AND (donidalorsen)) OR (lanadelumab) OR (garadacimab)

Filters: clinical trial en meta-analysis

Deze search leverde 31 resultaten op waarvan er 2 voldeden aan de inclusiecriteria

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
OASIS-HAE-studie Riedl et al. (2024) ^[17]	Pivotale, multicentrum, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallel groep, placebogecontroleerde fase III studie, follow-up 25 weken	90, voor de relevante vergelijking (donidalorsen 80mg per maand vs. placebo) waren 67 patiënten geïnccludeerd.	12 jaar en ouder Gedocumenteerde diagnose van HAE type I of II ≥ 2 HAE-aanvallen in 56 dagen voorafgaand aan de studie	Interventie: <ul style="list-style-type: none"> Donidalorsen 80 mg per maand Donidalorsen 80 mg per 2 maanden Vergelijkende behandeling: placebo	<u>Primair:</u> Tijd-genormaliseerde periodieke HAE-aanvallen tussen week 1 en 25. <u>Secundair:</u> Aantal aanvallen die acute behandeling behoeft Aantal patiënten dat aanval vrij was tot einde studie Kwaliteit van leven Veiligheid	
HELP-studie Banerji et al. (2018) ^[15]	Pivotale, multicentrum, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallel groep, placebogecontroleerde fase III studie, follow-up 6 maanden	125, voor de relevante vergelijking (lanadelumab 300mg elke 2 weken)	12 jaar en ouder Gedocumenteerde diagnose van HAE type I of II Een baseline gemiddelde van minimaal 1 HAE aanval	Interventie: <ul style="list-style-type: none"> Lanadelumab 150 mg elke 4 weken Lanadelumab 300 mg elke 2 weken Lanadelumab 300 	<u>Primair:</u> Tijd-genormaliseerde periodieke HAE-aanvallen tussen week 1 en 25. <u>Secundair:</u>	

		vs. Placebo) waren 68 patiënten geïnculdeerd.	per 4 weken (dient bevestigd te worden tijdens de run-in periode). Minimaal 1 aanval per 4 weken	mg elke 4 weken Vergelijkende behandeling: placebo	Aantal aanvallen die acute behandeling behoeft Aantal patiënten dat aanval vrij was tot einde studie Kwaliteit van leven Veiligheid
--	--	---	--	---	--

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Banerji (2022), Riedl (2025), Raja (2024), Zanichelli (2025), Fijen (2022), Tachdjian (2025), Riedl (2025), Singh (2025), Maurer (2024), Bernstein (2025), Walsh (2025), Hide (2023), Walsh (2025), Watt (2023), Zou (2024), Riedl (2025), Lumry (2026), Banerji (2017), Riedl (2023), Diep (2026), Reshef (2025)	Voldoet niet aan PICO
Petersen (2024)	Fase 2 studie
Craig (2024), Riedl (2020), Lumry (2023), Lumry (2021)	Beschrijving HELP-studie
Chyung (2014)	Fase 1 studie

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	Maart 2026	Samenvatting van de productkenmerken donidalorsen
EMA ^[2]	Maart 2026	European Public Assessment Report (EPAR) donidalorsen
EMA / CBG ^[19]	Maart 2026	Samenvatting van de productkenmerken lanadelumab
WAO/ EAACI ^[10]	Maart 2026	Richtlijn HAE van de World Allergy Organization (WAO) in samenwerking met de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	OASIS-HAE-studie		HELP-studie		
	Behandelgroep	Donidalorsen	Placebo	Lanadelumab	Placebo
Aantal patiënten		45	22	27	41
Geslacht, vrouw (%)		28 (62,2%)	14 (63,6%)	15 (55,6%)	34 (82,9%)
Leeftijd bij screening, jaren		12-17 jaar 4 (9%) 18-39 jaar 19 (42%) 40-64 jaar 12 (47%) ≥ 65 jaar 1 (2%)	12-17 jaar 0 18-39 jaar 15 (68%) 40-64 jaar 7 (32%) ≥ 65 jaar 0	40,3	40,1
BMI bij screening, kg/m²		28	29	31,0	27,5
Ras, Kaukasisch (%)		42 (93%)	18 (82%)	26 (96,3%)	39 (95,1%)
HAE type					
I		42 (93%)	18 (82%)	23 (85,2%)	39 (95,1%)
II		3 (7%)	2 (9%)	4 (14,8%)	3 (7,3%)
Patiënten die profylactische therapie hebben gehad in de 3 voorafgaande maanden		onbekend	onbekend	14 (51,8%)	24 (58,5%)
Aantal HAE in de 3 maanden voorafgaand aan screening of start profylaxe (RANGE)		onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Aantal HAE in de 12 maanden voorafgaand aan screening		45,7±43	29,1±21,1	20 (8-36) Mediaan (IQR)	30 (17-59) Mediaan (IQR)
Aantal HAE aanvallen tijdens de run-in periode		3,6±2,2	2,9±1,7	3,5	4,0
Geschiedenis van strottenhoofd aanvallen		onbekend	onbekend	20 (74,1%)	27 (65,9%)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Banerji 2018	+	+	+	+	+	+	+
Riedl 2024	+	+	+	+	+	+	+

Literatuur

1. EMA. SmPC Dawnzera.
2. EMA. Assessment report Dawnzera.
3. Abdulkarim A and TJ C (2023). Hereditary Angioedema Retrieved 13 march, 2026, Via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266/>.
4. Sinnathambiy ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther* 2023; 40: 814-27. via 10.1007/s12325-022-02401-0.
5. Busse P and Kaplan A. Specific Targeting of Plasma Kallikrein for Treatment of Hereditary Angioedema: A Revolutionary Decade. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 716-22. via 10.1016/j.jaip.2021.11.011.
6. Zorginstituut Nederland. GVS advies lanadelumab (Takhzyro®) voor hereditair angio-oedeem. 2023. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2023/04/28/gvs-advies-lanadelumab-takhzyro/GVS-advies+lanadelumab+%28Takhzyro%C2%AE%29+voor+het+voorkomen+van+terugkerende+aanvallen+van+hereditair+angio-oedeem+%28HAE%29.pdf>.
7. NHG (2023). Informatie voor de huisarts over Hereditair angio-oedeem. Retrieved 13 maart, 2026, Via https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/01/huisartseninformatie_hereditair_angio-oedeem.pdf.
8. GIP databank.nl (2025). Aantal gebruikers 2020-2024 voor ATC-subgroep B06AC : Middelen bij hereditair angio-oedeem. Retrieved 13 maart, 2026, Via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=qebr&item=B06AC.
9. Zorginstituut Nederland. GVS advies garadacimab (Andembry®) voor hereditair angio-oedeem Diemen, 2025. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2025/08/26/gvs-advies-garadacimab-andembry-bij-angio-oedeem/brief-aan-de-minister-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport-garadacimab-andembry-voor-hereditair-angio-oedeem.pdf>.
10. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J* 2022; 15: 100627. via 10.1016/j.waojou.2022.100627.
11. Zorginstituut Nederland. GVS Advies berotralstat (Orladeyo®) voor hereditair angio-oedeem. 2025. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/03/24/gvs-advies-berotralstat-orladeyo-voor-de-behandeling-van-hereditair-angio-oedeem>.
12. Balla Z, Ignác B, Varga L, et al. How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61: 50-9. via 10.1007/s12016-021-08850-9.
13. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; 67: 1289-98. via 10.1111/all.12007.
14. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016; 71: 1203-9. via 10.1111/all.12900.
15. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 320: 2108-21. via 10.1001/jama.2018.16773.
16. Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2023; 401: 1079-90. via 10.1016/S0140-6736(23)00350-1.
17. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine* 2024; 391: 21-31. via doi:10.1056/NEJMoa2402478.
18. Lumry W, Tachdjian R, Craig T, et al. Donidalorsen for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks: Results from the OASISplus Open-Label Extension Cohort at Year 1. *J Asthma Allergy*. 2026; 19: 1-12. via <https://doi.org/10.2147/JAA.S592079>.
19. EMA. SmPC Takhzyro. Via

Bijlage: Kostenberekening per patiënt per jaar van donidalorsen, lanadelumab en garadacimab bij de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem bij volwassenen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder.

Kosten per patiënt per jaar

In dit document worden de kosten per patiënt van donidalorsen, lanadelumab en garadacimab berekend. Het gaat hierbij enkel om geneesmiddel gerelateerde kosten. Kosten die gepaard gaan met de toediening van de geneesmiddelen worden niet meegenomen. In onderstaande berekeningen wordt aangenomen dat voor alle geneesmiddelen een therapietrouw van 100% geldt.

Lanadelumab

Lanadelumab is in Nederland beschikbaar als 300 mg oplossing voor subcutane injectie (150 mg per ml oplossing). De AIP voor lanadelumab 300 mg is €12.793,81 per stuk.

Voor de preventie van HAE aanvallen is de aanbevolen dosering in de SmPC 300 mg lanadelumab om de 2 weken. De SmPC vermeldt verder dat bij patiënten die behandeld worden en stabiel vrij zijn van aanvallen, overgestapt kan worden op een dosering van 300 mg om de 4 weken. Een Nederlands klinisch expert veronderstelt dat in Nederland, op basis van internationale ervaring met lanadelumab, 80% van alle patiënten 300 mg per 4 weken zullen krijgen en dat 20% van alle patiënten op 300 mg per 2 weken zullen blijven staan. Deze doseringsreductie is verantwoord omdat is aangetoond dat er geen verschil is in effectiviteit tussen lanadelumab 300 mg per 2 weken of per 4 weken. Een doseringsinterval van 4 weken is patiëntvriendelijker en heeft daarmee de voorkeur.

Rekening houdend met een doseringsinterval van 300 mg per 4 weken (80% van de patiënten) en 300 mg per 2 weken (20% van de patiënten) voor lanadelumab, komt dit op een gemiddeld aantal van 15,60 behandelingen per jaar (= gemiddeld 52 weken per jaar / 4 weken x 80% + gemiddeld 52 weken per jaar / 2 weken x 20%).

De gemiddelde kosten per patiënt per jaar komen daarmee voor lanadelumab op **€199.583,44**

Garadacimab

Garadacimab is in Nederland beschikbaar als 200 mg oplossing voor subcutane injectie (200 mg per 1,2 ml oplossing). De AIP voor garadacimab 200 mg is €16.676,73 per stuk.

Voor de preventie van HAE aanvallen is de aanbevolen dosering in de SmPC maandelijks 200 mg garadacimab. Gestart wordt met een eenmalige dosis van 400 mg.

De gemiddelde kosten per patiënt per jaar komen daarmee voor garadacimab in het eerste jaar op **€216.797,49** en in de vervolgjaren op **€200.120,76**.

Donidalorsen

Donidalorsen is in Nederland beschikbaar als 80 mg oplossing voor subcutane injectie (80 mg per 0,8 ml oplossing). De AIP voor donidalorsen 80 mg is €20.513,00 per stuk.

Voor de preventie van HAE aanvallen is de aanbevolen startdosering in de SmPC 80 mg eenmaal per maand. Als de patiënt 3 maanden stabiel is (dat wil zeggen aanvalsvrij) is de aanbevolen dosis 80 mg donidalorsen elke 2 maanden. Net als bij lanadelumab gaan we ervan uit dat 80% stabiel zal zijn en 80 mg donidalorsen elke 2 maanden zal gebruiken. De overige 20% zal 80 mg per maand blijven gebruiken.

De gemiddelde kosten per patiënt per jaar komen daarmee voor donidalorsen in het eerste jaar op **€172.309,20** en in de vervolgjaren op **€147.693,60**.