



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Donidalorsen (D-1284)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2026
von 16:27 Uhr bis 16:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Jungcurt
Frau Zingsheim
Frau Dr. Brecht
Herr Dr. Oldeland

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Ulm**:

Herr Prof. Dr. Greve

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

Herr Prof. Dr. Magerl

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

Frau Berninger
Herr Dr. Müller

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

Herr Dr. Linhoff
Herr Jülich

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 16:27 Uhr

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

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

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

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

Herr Jungcurt (Otsuka Pharma): Das mache ich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Teupen: Ja, danke.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zum Stellenwert von Berotralstat. Das ist die zweite Bewertung, die wir in diesem Anwendungsgebiet haben. Wir haben vor Kurzem

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

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

Frau Bickel: Von einem Kliniker, bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 16:52 Uhr