

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Garadacimab (hereditäres Angioödem, Prophylaxe,
≥ 12 Jahre)

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. August 2025 (BAnz AT 18.09.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Garadacimab wie folgt ergänzt:**

Garadacimab

Beschluss vom: 21. August 2025

In Kraft getreten am: 21. August 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. Februar 2025):

ANDEMBRY wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Garadacimab zur Routine-Prophylaxe:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber Berotralstat:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der monatlichen Rate der HAE-Attacken. Vorteil beim Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Indirekter Vergleich:

Garadacimab (Studie VANGUARD) vs. Berotralstat (Studien APeX-2 und APeX-J) über den Brückenkomparator Placebo

Mortalität

Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Mortalität / Gesamtmortalität^b					
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	39	0 (0)	25	0 (0)	–
Berotralstat vs. Placebo APeX-2 APeX-J	40	0 (0)	40	0 (0)	–
	7	0 (0)	6	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:			nicht vorgelegt		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-41) und dem Addendum (A25-94), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^d	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^d	Ratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert ^d
HAE-Attacken monatliche Rate ^{e, f}					
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	39	0,22 [0,11; 0,46]	25	2,07 [1,50; 2,86]	0,11 [0,05; 0,24] < 0,001
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	40	1,33 [k.A.]	39	2,35 [k.A.]	0,56 [0,41; 0,78] < 0,001
APeX-J	7	1,08 [k.A.]	6	2,12 [k.A.]	0,51 [0,33; 0,79] < 0,003
Gesamt ^g					0,54 [0,42; 0,70] < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c: Garadacimab vs. Berotralstat					0,20 [0,09; 0,47] < 0,001
Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Attackenfreiheit^{e, h}					
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	39	24 (61,5)	25	0 (0)	31,85 [2,02; 501,25] 0,014
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	40	2 (5,0)	39	1 (2,6)	1,95 [0,18; 20,64] 0,579
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	0,88 [0,02; 38,59] 0,945
Gesamt ^g					1,56 [0,21; 11,54] 0,664
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c: Garadacimab vs. Berotralstat					20,42 [0,68; 616,19] 0,083

Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behand- lungsende ^j MW (SD/SE) ^k	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behand- lungsende ^j MW (SD/SE) ^k	MWD [95 %-KI] ^k p-Wert
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6 ^l)							
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	37	32,6 (31,9)	k.A.	23	24,5 (26,0)	k.A.	-2,93 [-4,30; -1,55] < 0,001
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	38 ^m	3,6 (2,8)	-1,6 (0,4)	36 ^m	4,1 (2,8)	-1,2 (0,4)	-0,5 [-1,7; 0,7] 0,406
APeX-J	7	3,3 (2,8)	1,0 (1,0)	6	1,3 (3,3)	-1,0 (1,1)	2,1 [-1,2; 5,4] 0,200
Gesamt ^g							-0,20 [-1,32; 0,93] 0,733
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^c : Garadacimab vs. Berotralstat						-2,73 [-4,51; -0,95] 0,003 SMD [95 %-KI]: -0,66 [-1,11; -0,22]	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ⁿ)							
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	38 ^m	85,8 (15,7)	6,1 (1,3)	23 ^m	82,6 (18,7)	-6,9 (1,7)	14,99 [9,80; 20,18] < 0,001
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	38 ^m	82,9 (12,6)	2,7 (1,8)	36 ^m	85,2 (10,8)	3,3 (1,8)	-0,6 [-5,8; 4,5] 0,807
APeX-J	7	75,7 (30,61)	8,4 (4,7)	6	80,5 (26,3)	-3,6 (5,1)	12,0 [-3,7; 27,8] 0,120
Gesamt ^g							0,62 [-4,28; 5,51] 0,805
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^c : Garadacimab vs. Berotralstat						14,37 [7,24; 21,50] < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,85 [0,40; 1,29]	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behand- lungsende ^j MW (SD/SE) ^k	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behand- lungsende ^j MW (SD/SE) ^k	MWD [95 %-KI] ^k p-Wert
Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL ^o)							
Gesamtscore							
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	33 ^m	38,8 (15,0)	-26,5 (17,9)	20 ^m	43,7 (21,4)	-2,2 (19,1)	-25,95 [-35,61; -16,29] 0,001
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	38 ^m	43,0 (16,9)	-15,8 (2,7)	36 ^m	45,9 (20,1)	-11,0 (2,7)	-4,83 [-12,39; 2,74] 0,207
APeX-J	7	39,5 (24,8)	-17,1 (6,5)	6	40,4 (16,0)	0,1 (7,0)	-17,26 [-38,68; 4,15] 0,103
Gesamt ^g							-6,21 [-13,34; 0,92] 0,088
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^c : Garadacimab vs. Berotralstat							-19,74 [-31,75; -7,73] < 0,001
SMD [95 %-KI]:							-0,74 [-1,21; -0,27]
Funktion							
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	33 ^m	43,2 (21,0)	-35,8 (23,2)	20 ^m	42 (26,0)	1,9 (29,6)	–
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	38 ^m	47,1 (21,0)	-22,0 (3,4)	36 ^m	45,3 (24,1)	-13,0 (3,5)	–
APeX-J	7	42,0 (28,3)	-14,8 (7,0)	6	32,3 (18,3)	-1,5 (7,5)	–

Fatigue/Stimmung							
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	33 ^m	34,6 (19,4)	-21,1 (22,9)	20 ^m	42,3 (28,0)	-5,8 (27,1)	–
Berotrastat vs. Placebo APeX-2	38 ^m	38,5 (19,3)	-12,7 (3,3)	36 ^m	44,5 (23,2)	-10,5 (3,3)	–
APeX-J	7	21,4 (15,5)	-3,2 (7,2)	6	32,5 (18,1)	2,9 (7,8)	–
Angst/Scham							
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	33 ^m	44,2 (20,1)	-28,0 (24,1)	20 ^m	51,5 (24,2)	-2,5 (18,6)	–
Berotrastat vs. Placebo APeX-2	38 ^m	47,9 (22,9)	-16,2 (3,5)	36 ^m	51,5 (26,1)	-11,2 (3,5)	–
APeX-J	7	57,1 (33,1)	-32,6 (7,6)	6	61,8 (25,6)	-4,4 (8,2)	–
Ernährung							
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	33 ^m	23,9 (20,3)	-16,7 (23,3)	20 ^m	26,7 (30,0)	-0,6 (16,5)	–
Berotrastat vs. Placebo APeX-2	38 ^m	31,6 (24,0)	-10,0 (3,2)	36 ^m	34,0 (25,0)	-7,3 (3,3)	–
APeX-J	7	26,8 (29,3)	-4,3 (8,6)	6	12,5 (15,8)	2,9 (9,3)	–

Nebenwirkungen

Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	39	25 (64,1)	25	15 (60,0)	–
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	40	34 (85,0)	40	30 (76,9)	–
APeX-J	7	7 (100)	6	6 (100)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	39	1 (2,6)	25	0 (0)	1,95 [0,08; 46,07] 0,679
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	40	0 (0)	39	3 (7,7)	0,14 [0,01; 2,61] 0,188
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c: Garadacimab vs. Berotralstat					14,03 [0,19; 1065,76] 0,232
Schwere unerwünschte Ereignisse keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^p					
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Garadacimab vs. Placebo VANGUARD	39	0 (0)	25	0 (0)	–
Berotralstat vs. Placebo APeX-2	40	1 (2,5)	39	1 (2,6)	0,98 [0,06; 15,05] 0,986
APeX-J	7	0 (0)	6	1 (16,7)	0,29 [0,01; 6,07] 0,426
Gesamt ^g					0,57 [0,07; 4,34] k.A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					nicht vorgelegt

- a. Berechnung über Vierfeldertafel; im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UE.
- c. indirekter Vergleich nach Bucher.
- d. Studie VANGUARD: Poisson-Modell stratifiziert nach der beobachteten HAE-Attackenrate während der Run-in-Periode (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat und ≥ 3 HAE-Attacken/Monat) berechnet. Studien APeX-2 und APeX-J: negatives binomial Modell; berücksichtigt wurde die Kovariable die von der Prüferärztin / dem Prüferarzt bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline. Der Logarithmus der Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable verwendet.
- e. Studien VANGUARD und APeX-2: von der Prüferärztin / dem Prüferarzt bestätigte HAE-Attacken; Studie APeX-J: von der unabhängigen Expertin / dem unabhängigen Experten bestätigte HAE-Attacken.
- f. In der Studie VANGUARD war ein Monat definiert als 30,4375 Tage, in den Studien APeX-2 und APeX-J als 28 Tage.
- g. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode).
- h. Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Phase um 100 %.
- i. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j. Studie VANGUARD: Woche 26; Studien APeX-2 und APeX-J: Woche 24.
- k. Falls nicht anders angegeben: Studie VANGUARD: MW (SD) und MWD [95 %-KI]: MMRM-Modell adjustiert bezüglich des Wertes zu Baseline, Visite und dem Interaktionsterm Visite und Behandlung. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 26 dar. Studien APeX-2 und APeX-J: MW (SE) und MWD [95 %-KI]: MMRM-Modell adjustiert bezüglich Baselinewert, HAE-Attackenrate zu Baseline, Visite und dem Interaktionsterm aus Visite und Behandlung, Patienten-ID ging als zufällige Variable in das Modell ein. Der Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 dar.
- l. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 10 Punkte; in der Studie VANGUARD sind die Werte in Prozent angegeben).
- m. Anzahl Patientinnen und Patienten mit Werten zu Behandlungsende, unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Modell berücksichtigt wurden.
- n. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte).
- o. Niedrigere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte).
- p. Zur Erklärung siehe Ausführungen in den Tragenden Gründen sowie Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung des IQWiG.

AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

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

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

circa 140 – 440 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Andembry (Wirkstoff: Garadacimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2025):

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

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

Gemäß Fachinformation sollte bei Patientinnen und Patienten mit normalem C1-INH-HAE (nC1-INH), die nach 3-monatiger Behandlung mit Garadacimab eine unzureichende Reduktion der Attacken aufweisen, das Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Garadacimab	260 672,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
C1-Esterase-Inhibitor	190 355,94 € – 253 738,42 €
Lanadelumab	131 816,71 € – 264 647,39 €
Berotrastat	181 327,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Andembry handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt $\geq 5\%$.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken