

# Tragende Gründe

zum 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,  $\geq 12$  Jahre)

Vom 21. August 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Garadacimab (Andembry) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	12
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>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</b> .....	<b>15</b>
<b>2.6</b>	<b>Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V</b> .....	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>19</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Garadacimab am 3. März 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. März 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Garadacimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Garadacimab (Andembry) gemäß Fachinformation**

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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind – neben dem Wirkstoff Garadacimab – die Plasmakallikrein-Inhibitoren Lanadelumab und Berotralstat, C1-Esterase-Inhibitoren sowie das Antifibrinolytikum Tranexamsäure zugelassen.
- zu 2. Für die routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet

bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vor (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):

- Lanadelumab vom 4. November 2021
- Berotralstat vom 2. Dezember 2021.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Das hereditäre Angioödem (HAE) wird in unterschiedliche Subtypen unterteilt, je nachdem welche genetische Variante zugrunde liegt. Die häufigsten Subtypen stellen der HAE Typ I und Typ II dar, die durch einen Mangel an C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) bzw. durch eine funktionelle Insuffizienz desselben aufgrund eines C1-INH-Gendefekts charakterisiert sind. Im Gegensatz dazu tritt der HAE Typ III nur sehr selten auf. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit normalem C1-INH, bei denen das HAE mit einer Reihe von Mutationen in anderen Genen assoziiert wird. Zudem kann in vielen Fällen die ursächliche Genmutation nicht identifiziert werden, so dass die Pathogenese vom HAE Typ III derzeit noch nicht im Detail geklärt ist.

Insgesamt wird festgestellt, dass die meisten Patientinnen und Patienten den HAE Typ I oder II aufweisen. Zudem adressieren die Leitlinienempfehlungen und die derzeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen hauptsächlich diese beiden Subtypen. Dementsprechend liegt der Fokus bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I und II.

Das Ziel der Behandlung von betroffenen Patientinnen und Patienten ist die Reduktion der auftretenden Angioödeme bzw. HAE-Attacken. Sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist, wird in den aktuellen Leitlinien sowie von den medizinischen Fachgesellschaften eine Langzeitprophylaxe entweder mit einem C1-Esterase-Inhibitor oder mit einem Plasmakallikrein-Inhibitor wie Lanadelumab oder Berotralstat empfohlen. Diese Therapien können die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren. Dagegen stellt gemäß Leitlinienempfehlungen die Prophylaxe mit einem Antifibrinolytikum wie Tranexamsäure eine nachrangige Therapieoption dar.

Für die Wirkstoffe Lanadelumab und Berotralstat wurde jeweils eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt. Für beide Wirkstoffe wurde ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellen somit sowohl C1-Esterase-Inhibitoren als auch die Wirkstoffe Lanadelumab und Berotralstat gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

In der Gesamtschau wird daher für Jugendliche ab 12 Jahren und für Erwachsene mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems eine Routine-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor oder mit Lanadelumab oder Berotralstat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichs-

therapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Garadacimab wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

#### Adjustierter indirekter Vergleich

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat zieht der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo liegen aufseiten der Intervention die Studie VANGUARD und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studien APeX-2 und APeX-J zu Berotralstat vor.

#### Studie VANGUARD (pivotal Studie zu Garadacimab)

Die Studie VANGUARD ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, in der Garadacimab gegenüber Placebo bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit HAE Typ I oder II verglichen wird. Die placebokontrollierte Behandlungsphase umfasste einen Zeitraum von 6 Monaten.

Gemäß Einschlusskriterien musste u. a. eine dokumentierte klinische Anamnese eines HAE vorliegen, die als Episoden mit subkutanen oder mukosalen Schwellungen ohne begleitende Urtikaria definiert war, sowie ein C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Mangel und / oder eine reduzierte funktionelle C1-INH-Aktivität im Bereich  $\leq 50\%$  des Normalwerts. Sofern eine andere Form von Angioödem oder ein HAE Typ III diagnostiziert wurde, führte dies zum Studienausschluss. Weitere Voraussetzung für eine Aufnahme in die Studie war eine Mindestanzahl von 3 HAE-Attacken innerhalb 3 Monate vor dem Screening und für den Übergang in die doppelblinde Behandlungsphase waren mindestens 2 HAE-Attacken während der Run-In-Phase im Zeitraum von 1 bis 2 Monate erforderlich.

In die Studie VANGUARD wurden 64 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:2 dem Behandlungsarm 200 mg Garadacimab (39 Personen) oder dem Placeboarm (26 Personen) randomisiert zugeteilt.

Eine Bedarfstherapie von HAE-Attacken u. a. mit C1-INH sowie eine Kurzzeitprophylaxe mit C1-INH vor medizinisch indizierten Eingriffen waren erlaubt. Erwachsene durften innerhalb von 2 Wochen vor der Run-in-Phase keine Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken erhalten haben. Für Minderjährige war jegliche Langzeitprophylaxe vor dem Screening nicht erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate der ärztlich bestätigten HAE-Attacken während der 6-monatigen Behandlungsphase. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

#### Studien APeX-2 und APeX-J (pivotale Studien zu Berotralstat)

Die Studien APeX-2 und APeX-J sind doppelblinde, randomisierte Studien zum Vergleich von Berotralstat gegenüber Placebo bei Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen mit HAE Typ I oder II. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils die erste placebokontrollierte Behandlungsphase mit einer Dauer von 24 Wochen und der Behandlungsarm mit Berotralstat in der Dosierung von 150 mg.

Gemäß Einschlusskriterien der Studien musste eine klinische Diagnose eines HAE Typ I oder II vorliegen, die u. a. auf einen C1-INH-Mangel oder eine reduzierte funktionelle C1-INH-Aktivität im Bereich < 50 % des Normalwerts zurückzuführen war. Während der Run-in-Phase im Zeitraum von 14 bis 56 Tagen mussten sich mindestens 2 HAE-Attacken ereignet haben.

In der placebokontrollierten Behandlungsphase der Studie APeX-2 wurden 40 Personen dem 150 mg Berotralstat-Arm und ebenfalls 40 Personen dem Placeboarm randomisiert zugeteilt. In der APeX-J Studien waren es respektive 7 Personen im 150 mg-Berotralstat-Arm und 6 Personen im Placeboarm.

In den Studien war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken u. a. mit C1-INH erlaubt. Zudem war eine Prophylaxe mit C1-INH aufgrund eines ungeplanten Eingriffs erlaubt. Die Patientinnen und Patienten durften innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening keine Androgene oder Tranexamsäure sowie innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening keine C1-INH zur Prophylaxe von HAE-Attacken erhalten haben.

Der primäre Endpunkt der Studien war die Rate der ärztlich bzw. durch unabhängige Experten bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

#### Ähnlichkeit der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich

Die VANGUARD Studie und die beiden APeX-Studien weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Die Dauer der placebokontrollierten Behandlungsphase wird in den Studien als hinreichend vergleichbar eingeschätzt. Auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Unterschiede in den einzelnen demographischen und klinischen Patientencharakteristika sowie Unterschiede in den möglichen Begleitbehandlungen hinsichtlich östrogenhaltiger Medikamente zwischen der Studie VANGUARD und den APeX-2 und APeX-J Studien stellen die hinreichende Ähnlichkeit der Studien und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo insgesamt nicht infrage.

Zusammenfassend wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtmortalität*

In den Studien VANGUARD sowie APeX-2 und APeX-J traten jeweils keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *HAE-Attacken (monatliche Rate)*

Die Erfassung von HAE-Attacken erfolgte in den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J über Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Tagebuch. Das Vorliegen einer Attacke wurde durch die Prüferinnen und -ärzte bzw. durch unabhängige Experten bestätigt.

In der Studie VANGUARD wurde eine HAE-Attacke als solche definiert, wenn mindestens ein Symptom oder Lokalisation oder eine Kombination mehrerer Symptome / Lokalisationen mit einer wahrnehmbaren Schwellung bzw. entsprechenden Beschwerden vorlagen. Eine neue Attacke musste sich zeitlich von einer vorherigen Attacke abgrenzen und durfte daher nicht innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der vorherigen HAE-Attacke beginnen.

In den Studien APeX 2 und APeX-J lag eine HAE-Attacke vor, wenn diese mit Symptomen einer Schwellung einherging. Diese umfassten neben sichtbaren Schwellungen auch Beschwerden in der oropharyngealen oder abdominalen Region, die auf eine innere Schwellung hindeuten. Die HAE-Attacke musste entweder behandelt worden sein, eine medizinische Versorgung erfordert haben oder nachweislich zu einer Funktionsbeeinträchtigung geführt haben. Eine neue Attacke wurde nur als solche gewertet, wenn sie sich nach einem Zeitraum von mindestens 48 Stunden nach dem Ende der vorherigen HAE-Attacke ereignete.

Insgesamt wird die Erfassung von HAE-Attacken in den hier betrachteten Studien als hinreichend ähnlich angesehen. Dennoch bleibt unklar, inwiefern die Einstufung des Schweregrades in den Studien vergleichbar erfolgte. Zudem wurden nur in den Studien zu Berotralstat Angaben zur Lokalisation erhoben. Somit können keine Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich des Schweregrads und der Lokalisation der HAE-Attacken abgeleitet werden. Folglich werden für die Nutzenbewertung Auswertungen zu jeglichen HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad und Lokalisation herangezogen.

Die monatliche Rate der HAE-Attacken wurde operationalisiert als die Anzahl der HAE-Attacken dividiert durch die Beobachtungsdauer der Teilnehmenden (in Tagen) ab Behandlungsbeginn multipliziert mit 30,4375 Tagen (Studie VANGUARD) bzw. 28 Tagen (Studien APeX-2 und APeX-J).

Für den Endpunkt „monatliche Rate der HAE-Attacken“ zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat.

## *Attackenfreiheit*

Wichtigstes Therapieziel beim HAE ist die vollständige Kontrolle der Erkrankung und damit die Attackenfreiheit. In den Studien war der Endpunkt „Attackenfreiheit“ als der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase von 26 Wochen in der Studie VANGUARD und 24 Wochen in den Studien APeX-2 und APeX-J definiert.

Für den Endpunkt „Attackenfreiheit“ zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Garadacimab und Berotralstat.

## *Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6)*

Der Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) dient der Erfassung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten. Gesundheitsökonomische Aspekte wie die vom WPAI erfassten Endpunkte Absentismus und Präsentismus werden nicht als patientenrelevant erachtet und daher nicht im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Aktivitätsbeeinträchtigung durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Daten zur Aktivitätsbeeinträchtigung gemäß Frage 6 des WPAI berücksichtigt. Der Wertebereich der Skala umfasst die Werte 0 bis 10, wobei niedrigere Werte eine bessere Symptomatik bedeuten. Hierbei werden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen für die Veränderung zu Woche 26 für die Studie VANGUARD bzw. zu Woche 24 für die Studien APeX-2 und APeX-J, jeweils im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat.

## *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Für die Nutzenbewertung werden die vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zum Studienbeginn herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat.

## Lebensqualität

### *Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL)*

Der AE-QoL ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Erwachsenen mit wiederkehrenden Angioödem. Der Fragebogen enthält insgesamt 17 Fragen in den 4 Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung, die mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala (von 1 (nie) bis 5 (sehr oft)) beantwortet werden. Für den Gesamtwert des AE-QoL ergeben sich mögliche Punktzahlen im Bereich von 0 bis 100. Eine

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung der Punktzahl im AE-QoL. Für die Nutzenbewertung werden die vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zum Studienbeginn bei Erwachsenen herangezogen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels AE-QoL ergibt sich für den Gesamtscore im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat.

### Nebenwirkungen

#### *SUE und Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Garadacimab und Berotralstat.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Garadacimab und Berotralstat.

#### *Schwere UE*

In der Studie VANGUARD wurde der Schweregrad von UE durch die Prüferärztinnen und -ärzte unter Berücksichtigung der Behandlungsbedürftigkeit und Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. Dies stellt keine adäquate Operationalisierung schwerer UE in Abgrenzung von nicht schweren UE dar.

In den APeX-Studien wurde der Schweregrad von UE nach den Toxizitätstabellen für Erwachsene der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID), Version November 2007, klassifiziert. Hierbei wurden schwere UE im Studienprotokoll prädefiniert und als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich) operationalisiert.

Für den indirekten Vergleich liegen somit für den Endpunkt schwere UE für die Intervention Garadacimab aus der Studie VANGUARD keine geeigneten Daten vor.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab zur Anwendung in der routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) liegen Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor. Hierfür wurden Daten zu Garadacimab aus der Studie VANGUARD gegenüber Berotralstat aus den Studien APeX-2 und APeX-J über den Brückenkomparator Placebo verglichen. Diese Studien sind hinreichend ähnlich und insgesamt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I und Typ II untersucht. Demnach lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen bei Patientinnen und Patienten mit HAE Typ III ableiten.

In der Kategorie Mortalität traten in den betrachteten Studien keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität wurden für den Endpunkt „HAE-Attacken“ alle bestätigten HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad und von der Lokalisation berücksichtigt. Zu diesem Endpunkt liegen Daten in zwei Operationalisierungen für den adjustierten indirekten Vergleich vor. Für die Operationalisierung als „monatliche Rate der HAE-Attacken“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Garadacimab gegenüber Berotralstat. Für

die weitere Operationalisierung als „Attackenfreiheit“, die den Anteil der Personen ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase definiert, ergeben sich keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen Garadacimab und Berotralstat.

Weiterhin ergeben sich im adjustierten indirekten Vergleich in der Kategorie Morbidität statistisch signifikante Unterschiede für den Endpunkt „Aktivitätsbeeinträchtigung“ (erhoben mittels WPAI Frage 6) und für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (erhoben mittels EQ-5D VAS) jeweils zugunsten von Garadacimab gegenüber Berotralstat.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Daten des krankheits-spezifischen Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL) Fragebogens herangezogen. Für den Gesamtscore des AE-QoL ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Garadacimab gegenüber Berotralstat.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Garadacimab und Berotralstat.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches für die Endpunkte „monatliche Rate der HAE-Attacken“, „Aktivitätsbeeinträchtigung“, „Gesundheitszustand“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ positive Effekte von Garadacimab gegenüber Berotralstat gezeigt werden. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber Berotralstat als beträchtlich eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher wurden die Ergebnisse der placebokontrollierten Studien VANGUARD sowie APeX-2 und APeX-J im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von Garadacimab gegenüber Berotralstat berücksichtigt. Aufgrund der Einschränkungen in der Aussagesicherheit, die mit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs einhergehen, kann maximal von einem Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen von Garadacimab ausgegangen werden.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels ANDEMBRY mit dem Wirkstoff Garadacimab, zugelassen zur Anwendung in der routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Routine-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien wurde ein adjustierter indirekter Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat über den Brückenkompator Placebo herangezogen. Die vorgelegte Studie VANGUARD ist den Studien APeX-2 und APeX-J hinreichend ähnlich, so dass der adjustierte indirekte Vergleich als geeignet für die Nutzenbewertung angesehen wird.

Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I und Typ II untersucht. Demnach lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen bei Patientinnen und Patienten mit HAE Typ III ableiten.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Garadacimab für die Endpunkte „monatliche Rate der HAE-Attacken“, „Aktivitätsbeeinträchtigung“ und „Gesundheitszustand“. Für den Endpunkt „Attackenfreiheit“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Garadacimab.

Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Garadacimab und Berotralstat.

In der Gesamtschau wurden auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches somit ausschließlich Vorteile von Garadacimab gegenüber Berotralstat gezeigt, die im Ausmaß insgesamt als beträchtlich eingestuft werden. Da die Ergebnisse auf einem adjustierten indirekten Vergleich beruhen, ist die Aussagesicherheit insgesamt jedoch eingeschränkt.

Für Garadacimab wird daher bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen zur Anwendung in der routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Berotralstat festgestellt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientenzahlen unterschätzt sind. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass für die Herleitung der Patientenzahlen eine Befragung aus dem Jahr 2018 zugrunde gelegt wurde, in der Patientinnen und Patienten erfasst werden, welche zum Zeitpunkt der Befragung mit einer routinemäßigen Prophylaxe behandelt wurden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommt, kann jedoch höher liegen.

## **2.3 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](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.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Garadacimab	1 x alle 30,4 Tage	12,0	1,0	12,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat				
C1-Esterase-Inhibitor	kontinuierlich, alle 3 – 4 Tage	91,3 – 121,7	1,0	91,3 – 121,7
Lanadelumab	kontinuierlich, alle 14 – 28 Tage	13,0 – 26,1	1,0	13,0 – 26,1
Berotralstat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1,0	365,0

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Garadacimab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	12,0	12 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat					
C1-Esterase-Inhibitor	1000 I.E.	1000 I.E.	2 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	182,6 x 500 I.E. – 243,4 x 500 I.E.
Lanadelumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 300 mg – 26,1 x 300 mg
Berotralstat	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365,0	365 x 150 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Garadacimab 200 mg	3 ILO	69 113,59 €	1,77 €	3 943,80 €	65 168,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C <sub>1</sub> -Esterase-Inhibitor, 500 E.	2 PLI	2 209,62 €	1,77 €	122,90 €	2 084,95 €
Lanadelumab 300 mg	6 IFE	64 521,81 €	1,77 €	3 681,56 €	60 838,48 €
Berotrastat 150 mg	98 HKP	51 632,54 €	1,77 €	2 945,45 €	48 685,32 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

## Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Garadacimab (ANDEMBRY); ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Februar 2025.

## **2.6 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.

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

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.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Garadacimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. März 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Garadacimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

Mit Schreiben vom 8. Juli 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Juli 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Juli 2025 5. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken