

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43

5.1	Stellungnahme der CSL Behring GmbH	43
5.2	Stellungnahme der KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH.....	53
5.3	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	59
5.4	Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	64
5.5	Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH	68
5.6	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Angioödeme e.V. (DGA)	76
5.7	Stellungnahme der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V - vfa	89
5.8	Stellungnahme der BioCryst Pharma Deutschland GmbH.....	93
D.	Anlagen	109
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	109
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	118

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 vorgetragenen 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 Methoden¹ 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.

¹ 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 Vergleichstherapie 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 Brückenkompator 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 (pivotal 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

Gesamt mortalität

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 Vergleiches von Garadacimab gegenüber Berotralstat berücksichtigt. Aufgrund der Einschränkungen in der Aussagesicherheit, die mit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches 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 Brückenkomparator 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

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 ₁ -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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. 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 01.10.2025 B3

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	40	0 (0)	40	0 (0)	–
APeX-J	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	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppen- unterschied

Studie	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
Berotrastat 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. Berotrastat						-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
Berotrastat 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. Berotrastat						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 Prüferin / dem Prüfer bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline. Der Logarithmus der Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable verwendet.
- e. Studien VANGUARD und APeX-2: von der Prüferin / dem Prüfer 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 €
Berotralstat	181 327,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 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 Unternehmen. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 01.10.2025 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Garadacimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Juli 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Garadacimab (Hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Garadacimab (Hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Garadacimab
- **Handelsname:** Andembry
- **Therapeutisches Gebiet:** Angioödem, hereditäres (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** CSL Behring GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1169

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 445,25 kB)

Modul 2

(PDF 346,98 kB)

Modul 3

(PDF 1,02 MB)

Modul 4

(PDF 3,81 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 5,38 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,84 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Garadacimab (Andembry)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Garadacimab zur Routine-Prophylaxe: eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat

Stand der Information: April 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 963,42 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 237,30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Garadacimab - 2025-03-01-D-1169*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 12:59 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Garadacimab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
CSL Behring GmbH	23.06.2025
KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH	11.06.2025
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	16.06.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	17.06.2025
Otsuka Pharma GmbH	17.06.2025
Deutsche Gesellschaft für Angioödeme e.V. (DGA)	20.06.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa	23.06.2025
BioCryst Pharma Deutschland GmbH	23.06.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
CSL Behring GmbH						
Fr. Dr. Donatz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Linhoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Beuermann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	nein
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH						
Hr. Dr. Kölling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Niemeyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Hr. PD Dr. Hahn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Müller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Fr. Dr. Stepien	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Otsuka Pharma GmbH						
Hr. Jungcurt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Brecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Angioödeme e.V. (DGA)						
Hr. Prof. Dr. Magerl	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BioCryst Pharma Deutschland GmbH						
Fr. Nestler-Parr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Heiduk	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Garadacimab/ Andembry®
Stellungnahme von	CSL Behring GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme Am 28.02.2025 hat die CSL Behring GmbH (im Folgenden CSL) für den Wirkstoff Garadacimab (Andembry®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: „Garadacimab wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.“ Das Verfahren zur Nutzenbewertung startete am 01.03.2025. Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 02.06.2025 veröffentlicht. Garadacimab (Andembry®) ist zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen [1]. HAE ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die vor allem durch wiederkehrende schmerzhafte Schwellungen (HAE-Attacken) gekennzeichnet ist, die lebensbedrohlich sein können [2]. Patienten mit HAE leiden nicht nur unter den Schmerzen während einer HAE-Attacke, sondern auch zwischen den HAE-Attacken, da die Angst vor einem erneuten Auftreten einer HAE-Attacke die Lebensqualität deutlich einschränkt [3]. Eine Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis, LTP) kann das Auftreten von HAE-Attacken und	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
assoziierten Symptomen reduzieren, während gleichzeitig die Angst vor erneuten HAE-Attacken verringert und damit die Lebensqualität der Patienten verbessert wird [3]. Garadacimab ist der erste auf den aktivierten Faktor XII (FXIIa) abzielende Inhibitor zur routinemäßigen Prophylaxe, der HAE-Attacken durch eine einmal monatliche subkutane Gabe verhindern kann. Das IQWiG stimmt in weiten Teilen seiner Bewertung mit der Einschätzung von CSL überein und stellt am Ende für Garadacimab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Dennoch möchten wir zu folgenden Aspekten Stellung nehmen, um diese weiter zu präzisieren und ergänzende Informationen bereitzustellen. 1. Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS; 2. Bewertung der MMRM-Analyse für den Endpunkt der Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben über den WPAI:GH, Frage 6; 3. Fehlende Angaben von Subgruppenanalysen für die Alterskategorie, die Rate an monatlichen HAE-Attacken sowie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) für die relevante Operationalisierung.	
1. Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS	<i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG hat in seinem Bewertungsbericht für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS einen geringen Zusatznutzen für Garadacimab gegenüber Berotralstat im indirekten Vergleich festgestellt. Dies wird mit den Kriterien des IQWiG Methodenpapiers begründet, wonach die Grenze des unteren 95%-Konfidenzintervalls des Hedges' g für nicht schwerwiegende Symptome für einen beträchtlichen Effekt über 0,40 liegen muss [4]. Im Falle von Garadacimab ergibt sich im indirekten Vergleich für die VAS des EQ-5D-5L zum Studienende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Garadacimab (LSMD: 14,37 [7,236; 21,504]; p-Wert: < 0,001, Hedges' g: 0,85 [0,404; 1,290]). Bei Betrachtung des genauen, ungerundeten Wertes für das untere 95%-Konfidenzintervall von 0,404 zeigt sich entsprechend auch hier ein beträchtlicher Zusatznutzen für Garadacimab. Dies sollte im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da ein Zusatznutzen nicht allein auf Grund einer mathematischen Rundung abgewertet werden sollte.	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. Bezüglich der Einschätzung der Effektgröße für diesen Endpunkt durch das IQWiG wird auf die Tabelle 2 „Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Garadacimab vs. Berotralstat“ im Addendum A25-94 verwiesen.
2. Bewertung der MMRM-Analyse für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung über die Frage 6 des WPAI:GH Das IQWiG beschreibt für die Analyse der Frage 6 des WPAI:GH mittels MMRM einen näherungsweise linearen Verlauf und hält die Durchführung eines indirekten Vergleichs dieser Analyse für grundsätzlich möglich. Vor diesem Hintergrund wurde die entsprechende Analyse nachberechnet. Das Ergebnis ist in Tabelle 1 dargestellt:	<i>Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6)</i> 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.

Tabelle 1: Ergebnisse der Frage 6 des WPAI:GH - Mittelwertdifferenzen zwischen Studienende und Baseline im indirekten Vergleich – MMRM-Analyse zum Studienende

Studie VANGUARD		
	Garadacimab	Placebo
N	37	23
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-2,93 [-4,30; -1,55] < 0,001 ¹	
Hedges' g [95%-KI]	-1,17 [-1,76; -0,57]	
Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J		
	Berotrastat	Placebo
N	45	42
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-0,2 [-1,32; 0,93] 0,7329	
Hedges' g [95%-KI]	-0,09 [-0,50; 0,33]	
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat		
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-2,73 [-4,51; -0,95] 0,003	
Hedges' g [95%-KI]	-0,66 [-1,11; -0,22]	

¹ Basierend auf einem MMRM- Model mit der Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert.

KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least squares mean difference; KI: Konfidenzintervall;
N: Anzahl der Patienten gesamt

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 Berotrastat.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der indirekte Vergleich der Veränderung der Frage 6 des WPAI:GH über den Studienverlauf zeigt einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotralstat (LSMD: -2,73 [-4,51; -0,95]; p-Wert: 0,003; Hedges' g: -0,66 [-1,11; -0,22]). Diese Effektstärke ist klinisch relevant und entspricht einem geringen Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber Berotralstat im Vergleich des WPAI:GH. Dieses Ergebnis fügt sich in die durchweg positive Gesamtbewertung ein und untermauert den beträchtlichen Zusatznutzen von Garadacimab.	Bezüglich der Einschätzung der Effektgröße für diesen Endpunkt durch das IQWiG wird auf die Tabelle 2 „Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Garadacimab vs. Berotralstat“ im Addendum A25-94 verwiesen.
3. Fehlende Angaben von Subgruppenanalysen Im Rahmen der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass für die Subgruppenmerkmale „Alter“ und „Rate der monatlichen HAE-Attacken“ Ergebnisse im Vergleich zu Berotralstat hätten berechnet werden können. Ein indirekter Vergleich der Subgruppenanalyse nach Alterskategorie (< 18 Jahre, 18 bis 65 Jahre und > 65 Jahre) konnte nicht vorgenommen werden, da im Dossier zu Berotralstat keine entsprechende Analyse durchgeführt wurde (obwohl die Kategorie im Methodenteil des Dossiers genannt wird). Begründet wurde dies im Berotralstat-Dossier damit, dass zwei der drei Alterssubgruppen jeweils weniger als zehn Patienten umfassten. Auch für die Daten der VANGUARD Studie zu Garadacimab umfassten zwei der Gruppen der Alterskategorien (< 18 Jahre und > 65 Jahre) weniger als 10 Patienten. Somit ist	Für die Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen bezüglich der Subgruppenanalysen wird auf die Bewertung des IQWiG im Addendum A25-94 verwiesen. Demnach seien die Subgruppenanalysen weiterhin unvollständig. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) fehlen Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat für das Merkmal Geschlecht. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) fehle zudem die Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine Subgruppenanalyse der entsprechenden Alterskategorien bzw. ein darauf basierender indirekter Vergleich nicht durchführbar. • Detaillierte Subgruppenanalysen zur „Rate der monatlichen HAE-Attacken“ werden im Anhang „Stellungnahme_Subgruppenanalyse“ nachgereicht. Im Rahmen des indirekten Vergleichs zwischen Garadacimab und Berotralstat zeigte sich kein signifikanter Interaktionsterm in den Subgruppenanalysen der Subgruppenmerkmal der monatlichen HAE-Attackenrate (<2 Attacken /Monat vs. ≥ 2 Attacken /Monat). Somit ergeben sich keine Hinweise auf relevante Effektmodifikationen. • Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels AE-QoL entsprechend der definierten Operationalisierung, sind im Anhang „Stellungnahme_Subgruppenanalyse“ enthalten. Im Rahmen des indirekten Vergleichs von Garadacimab wurde keine Effektmodifikation für die untersuchten Subgruppen festgestellt. Lediglich ein Interaktionsterm (Domäne Erschöpfung/ Gemütslage in der Subgruppe Geschlecht) erwies sich als signifikant, wobei dieser Effekt medizinisch nicht plausibel ist und auf das multiple Testen zurückzuführen sein dürfte. Mit den hier nachgereichten Analysen werden die Anmerkungen des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung adressiert. Dabei zeigen sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation. Übereinstimmend mit der Nutzenbewertung liegt weiterhin ein beträchtlicher Zusatznutzen für Garadacimab vor.	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit Das IQWiG schließt seine Bewertung, wie CSL, mit dem Fazit eines beträchtlichen Zusatznutzens, was den therapeutischen Stellenwert von Garadacimab in der Behandlung des hereditären Angioödems gut widerspiegelt. Die im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereichten Daten adressieren wesentliche, vom IQWiG aufgebrachte Punkte und fügen sich gut in das bestehende Gesamtbild ein. Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. CSL Behring GmbH (2024): Andembry; Fachinformation. Stand: 02.2025 [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo Journal International; 28(1):16-29.
3. Banerji A (2013): The burden of illness in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol; 111(5):329-36.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G (2025): Allgemeine Methoden - Version 8.0. [Zugriff: 10.06.2025]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-entwurf-fuer-version-8-0.pdf>.

5.2 Stellungnahme der KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	11.06.2025
Stellungnahme zu	Garadacimab / Andembry
Stellungnahme von	KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH Kurfürstendamm 11, 10719 Berlin Dr. Marcus Niemeyer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.06.2025 wurde für Garadacimab (Andembry®) die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG-Berichte – Nr. 2019) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet: „Garadacimab wird bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems angewendet.“. Die Firma KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH besitzt ebenfalls ein Arzneimittel (in Zulassung) zur Behandlung von akuten Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Somit ist sie unmittelbar als pharmazeutisches Unternehmen von der Bewertung von Andembry® betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
HAE wird charakterisiert und ist geprägt durch die Unvorhersehbarkeit der Attacken. Sowohl die Lokalisation als auch die Ausprägung und Geschwindigkeit der Angioödem-Bildung kann beim einzelnen Patienten von Attacke zu Attacke unterschiedlich sein, welches die Betroffenen vor große Herausforderungen im Management und Kontrolle ihrer Erkrankung stellt. Die Erkrankung beeinträchtigt das alltägliche Leben und das psychische Wohlbefinden der Patienten. Einschränkungen können so nachhaltig sein, dass eine normale Tagesgestaltung nicht oder nur mit Hilfe möglich ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tritt die HAE Attacke im laryngealen Raum auf, betreffen also den Kehlkopf, kann die Schwellung die Atemwege so stark einengen, dass Erstickungsgefahr besteht. [1,2,3] Besonders die Unvorhersehbarkeit von Attacken als auch das potenzielle Auftreten einer laryngealen Attacke, welche lebensbedrohlich sein kann, führen bei vielen Patienten zu Angst und Depressionen [4,5]. Das Hauptziel der Behandlung des HAE ist es, das Auftreten von Attacken zu reduzieren und die noch auftretenden Attacken effektiv und schnell zu kontrollieren, um so das Leben der Patienten zu normalisieren [5] Dafür ist es essenziell, dass alle Patienten ebenfalls Zugriff auf wirksame und leicht zu verabreichende Akuttherapien haben. Gemäß Leitlinien sollen alle HAE Attacken schnellstmöglich behandelt werden, um die Schwere und Dauer der Attacke so gering wie möglich zu halten. Aus diesem Grund sollen alle Patienten mindestens 2 Anwendungen ihrer Akutbehandlung immer bei sich tragen, so dass sie jede Attacke sofort behandeln können [6,7]. Da es sich bei HAE um eine sehr schmerzhaft und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, deren Attacken praktisch nicht vorherzusehen sind und die für die Patienten und deren Angehörige eine große Last darstellt, empfiehlt die WAO/EAACI Leitlinie, dass für jeden Patienten ein individueller Behandlungsplan unter Einbezug des Patienten in Form des Shared Decision-Making (SDM) ausgearbeitet wird [6]. Der Behandlungsplan sollte präventive Maßnahmen enthalten sowie eine effektive und für den Patienten optimal an seine Bedürfnisse und Lebenssituation angepasste Therapie auswählen, was durch das Einbeziehen des Patienten am einfachsten zu erreichen ist.	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zwar können alle zugelassenen Therapieoptionen prinzipiell angewandt werden, es müssen jedoch patientenindividuelle Bedürfnisse beachtet werden. Die Bewertung des Zusatznutzen sollte die patientenindividuelle Therapie und die klinische Erfahrung zur Erleichterung der Krankheitslast entsprechend berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1: Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT (2010): The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*; 31(5):407-14.
- 2: Bork K, Hardt J, Witzke G (2012): Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 130(3):692-7.
- 3: Chuamanochan M, Phuprasertsak S, Weesasubpong P, Ruengorn C, Phosuya C, Awiphan R, et al. (2022): Benefits and Harms of Treatment and Preventive Interventions for Hereditary Angioedema: Protocol for a Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Genes (Basel)*; 13(5)
- 4: Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, et al. (2011): Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J*; 4(2 Suppl):S9-s21
- 5: Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. (2015): Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc*; 36(3):213-7
- 6: Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
- 7: Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo Journal*; 28(1):31-47.

5.3 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Garadacimab/Andembry
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der CSL Behring GmbH (nachfolgend CSL) und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Garadacimab zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zur Kenntnis genommen (1). Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel TAKHZYRO® (Lanadelumab), welches bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) zugelassen ist (2). Somit ergibt sich zwischen den Indikationsgebieten von Garadacimab und Lanadelumab eine Schnittmenge (3). Gemäß dem 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt. Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Garadacimab.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie „eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat“ für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE (4).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda stimmt der vom G-BA aktualisierten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Garadacimab (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr 2019. 2025;Dossierbewertung A25-41.
2. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen [Stand: April 2025]. 2025.
3. CSL Behring GmbH. Fachinformation ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen [Stand: Februar 2025]. 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nutzenbewertung nach 5 Kapitel § 1 Abs 2 Nr 1 VerfO. 2024;2024-B-042 Garadacimab.

5.4 Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	17. Juni 2025
Stellungnahme zu	Garadacimab / Andembry®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den Therapiekontext</u> Garadacimab wird bei Patienten ab 12 Jahren zur Vorbeugung wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) eingesetzt. HAE ist eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die durch wiederkehrende, schmerzhafte Schwellungen gekennzeichnet ist, die lebensbedrohlich sein können. Garadacimab ist der erste Inhibitor, der auf den aktivierten Faktor XII abzielt und durch monatliche subkutane Injektionen HAE-Attacken verhindern kann.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<u>Zusatznutzen für den Endpunkt WQ-5D-SL VAS</u> Das IQWiG hat in seinem Bericht festgestellt, dass Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt EQ-5D-SL VAS aufweist. Begründet wird dies damit, dass laut IQWiG-Methoden die Grenze des unteren 95%-Konfidenzintervalls für nicht schwerwiegende Symptome im Hinblick auf einen beträchtlichen Zusatznutzen über 0,40 liegen muss. Es liegt in diesem Verfahren ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Garadacimab vor (LSMD: 14,37 [7,236; 21,504]; p-Wert: < 0,001, Hedges' g: 0,85 [0,404; 1,290]). Betrachtet man den genauen und nicht gerundeten Wert, so liegt dieser bei 0,404. Der Wert 0,404 sollte ohne Rundung bei der Bewertung berücksichtigt werden.	<i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i> 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.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezüglich der Einschätzung der Effektgröße für diesen Endpunkt durch das IQWiG wird auf die Tabelle 2 „Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Garadacimab vs. Berotralstat“ im Addendum A25-94 verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH

Datum	13.06.2025
Stellungnahme zu	Garadacimab (Andembry®) Vorgangsnummer: 2025-03-01-D-1169
Stellungnahme von	Otsuka Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund: Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 02.06.2025 veröffentlichten Nutzenbewertungen des IQWiG zu Garadacimab (Andembry®) nimmt die Otsuka Pharma GmbH Stellung. Am 10.02.2025 erfolgte die Marktzulassung von Garadacimab zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab 12 Jahren. Das HAE ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch wiederkehrende, behindernde Episoden lokaler Hautschwellungen, schmerzhafter Bauchkrämpfe und Kehlkopfschwellungen gekennzeichnet ist [1]. Vor allem wenn der Kehlkopf betroffen ist, können diese Attacken lebensbedrohlich sein. Zwar treten laryngeale Attacken seltener auf als Ödeme an anderen Körperteilen, bergen jedoch ein hohes Sterberisiko von 25 %, wenn keine rechtzeitige Behandlung erfolgt [2]. Das HAE ist eine autosomal dominante Erkrankung, die durch eine Mutation im C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Gen verursacht wird. Die Mutation im SERPING1-Gen führt bei Typ I und Typ II zu einem Mangel an C1-INH. C1-INH ist ein Polypeptid und spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Gerinnungshemmung, dem Kontaktsystem, dem Komplementsystem und der Fibrinolyse [3]. Der Mangel oder die Funktionsstörung des C1-INH führen somit zu einer Überproduktion von Bradykinin und zu einer Aktivierung der Bradykinin-B2-Rezeptoren. Dies erhöht die Durchlässigkeit der Gefäße und führt zu vermehrten HAE-Attacken [4].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben den Ödemen selbst, die zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Patienten führen, können die Begleitsymptome der HAE-Attacken wie Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit oder Erbrechen die Lebensqualität der Patienten weiter deutlich einschränken [5]. Unbehandelt dauern die HAE-Attacken zwischen 2 und 5 Tagen an und selbst mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen können die HAE-Attacken im Durchschnitt 34 Stunden andauern [6, 7]. Die Unvorhersehbarkeit der HAE-Attacken, das hohe Erstickungsrisiko und die häufige Notwendigkeit einer Notfallintervention stellen eine erhebliche Belastung für erwachsene und jugendliche Patienten dar [7, 8]. Dies kann zu Depressionen, Angstzuständen, Alexithymie und Stress führen. Dabei kann Stress selbst ein Auslösefaktor für weitere HAE-Attacken sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Angst und Depressionen der Patienten, direkt mit dem Schweregrad des HAE zusammenhängt [5, 8]. In den aktuellen internationalen Leitlinien der „<i>World Allergy Organization</i>“ (WAO) und der „<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>“ (EAACI) werden für die Langzeit-Prophylaxe von Patienten mit HAE aus Plasma gewonnene C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH), Lanadelumab – ein Antikörper, der Plasma-Kallikrein selektiv bindet und dessen Funktion hemmt – und der kleinmolekulare Plasmakallikrein-Inhibitor Berotralstat als Arzneimittel der ersten Wahl aufgezählt [9-11]. Dabei soll die Langzeit-Prophylaxe unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität, der Belastung durch die Krankheit und der Krankheitskontrolle sowie der Präferenz der Patienten ausgewählt werden [4, 6]. Die vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf die Studien VANGUARD (Garadacimab vs. Placebo) sowie APeX-2 und APeX-J	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Berotralstat vs. Placebo), mittels derer in einem indirekten Vergleich nach Bucher ein Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber Berotralstat gezeigt werden konnte. Der indirekte Vergleich der Studien VANGUARD und APeX-2/APeX-J wurde vom IQWiG positiv bewertet und ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Garadacimab von den Ergebnissen abgeleitet [12]. Für den indirekten Vergleich standen die folgenden Endpunkte in den 3 Studien zur Verfügung: • Anzahl der HAE-Attacken • Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken • Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase • Gesundheitszustand erhoben mittels European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) • Angioedema Quality of Life-(AE-QoL) Fragebogen • Work Productivity and Activity Impairment: General Health, Frage 6 • Unerwünschte Ereignisse Das optimale Ergebnis einer Langzeitprophylaxe ist das klinische Ansprechen der Patienten und die Kontrolle der Anzahl der HAE-Attacken. Die Verminderung der Anzahl der HAE-Attacken ist dabei ein bedeutendes Therapieziel. Die Otsuka Pharma GmbH nimmt daher Stellung zur Patientenrelevanz des Endpunktes Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.36	<u>Anmerkung:</u> Aussagen des IQWiG: <i>„Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt das Therapieziel gemäß der abgelaufenen deutschen S1-Leitlinie zum HAE durch C1-INH-Mangel aus dem Jahr 2019 [22] die Vermeidung einer Erstickung, die Vermeidung von Attacken oder Verminderung der Krankheitsaktivität (Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken) und, damit verbunden, die Normalisierung der Lebensqualität dar.“</i> <u>Stellungnahme</u> Wie zuvor beschrieben, führen die Ödeme selbst zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Patienten. Darüber hinaus können die Begleitsymptome der HAE-Attacken wie Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit oder Erbrechen die Lebensqualität der Patienten weiter deutlich einschränken [5]. Somit ist, wie das IQWiG selbst ausführt, die Verminderung der Häufigkeit der HAE-Attacken ein unmittelbares Therapieziel der Behandlung mittels einer Langzeitprophylaxe. Dadurch wird nicht nur das lebensbedrohliche Risiko von laryngealen Attacken minimiert, sondern auch die Lebensqualität der Patienten, durch die Vermeidung der Begleitsymptome, verbessert. Eine Reduktion der Anzahl der HAE-	<u>Morbidität</u> <i>HAE-Attacken (monatliche Rate)</i> 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 Prüferärztinnen 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Attacken beeinflusst den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten positiv und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt in dem Anwendungsgebiet von Garadacimab anzusehen. Begründung: <i>Patientenrelevanz der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken</i> Ein wichtiges Therapieziel der Langzeit-Prophylaxe von Patienten mit HAE ist das klinische Ansprechen auf die Therapie, um eine Vermeidung von Angioödem zu erreichen. Jedes Angioödem kann mitunter zu einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten führen, daher ist das Ziel einer Langzeit-Prophylaxe die komplette Krankheitskontrolle [3, 6]. Ein wichtiges Zwischenziel ist dabei die Anzahl der Angioödem-Attacken zu verringern. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten während einer HAE-Attacke erheblich eingeschränkt ist [5, 13]. Unbehandelt dauern die HAE-Attacken zwischen 2 und 5 Tagen an und selbst mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen können die HAE-Attacken im Durchschnitt 34 Stunden andauern [6, 7]. In einer globalen Umfrage, an der 159 Patienten mit HAE teilnahmen, gaben 87 % an, dass ihr persönliches Ziel der Langzeitprophylaxe ist, die Häufigkeit der HAE-Attacken zu verringern [14].	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.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher ist aus der Sicht der Otsuka Pharma GmbH die Reduktion der HAE-Attacken um $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oder $\geq 90\%$ gegenüber dem Ausgangswert als patientenrelevant in der Indikation HAE anzusehen.	<i>Attackenfreiheit</i> 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.

Literaturverzeichnis

1. Raasch J, Glaum MC, O'Connor M (2023): The multifactorial impact of receiving a hereditary angioedema diagnosis. *World Allergy Organ J*; 16(6):100792.
2. Orphanet (2025): Hereditary angioedema. [Zugriff: Juni 2025]. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/91378>.
3. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. (2023): Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther*; 40(3):814-27.
4. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
5. Chong-Neto HJ (2023): A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J*; 16(3):100758.
6. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. (2021): Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 17(1):40.
7. Magerl M, Martinez-Saguer I, Schauf L, Pohl S, Brendel K (2023): The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Front Med (Lausanne)*; 10:1274397.
8. Guan X, Sheng Y, Liu S, He M, Chen T, Zhi Y (2024): Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*; 19(1):256.
9. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. (2019): The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 15:72.
10. BioCryst Ireland L (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 2 - Berotralstat. [Zugriff: Oktober 2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4853/2021_06_03_Modul2_Berotralstat.pdf.
11. Takeda Gmb H (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 2 - Lanadelumab. [Zugriff: Oktober 2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4713/2021_05_10_Modul2_Lanadelumab.pdf.
12. Gesundheitswesen IfQuWi (2025): Garadacimab (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. [Zugriff: Juni 2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8498/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Garadacimab_D-1169.pdf.
13. Fijen LM, Klein PCG, Cohn DM, Kanters TA (2023): The Disease Burden and Societal Costs of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 11(8):2468-75 e2.
14. Itzler R, Lumry WR, Sears J, Braverman J, Li Y, Brennan CJ, et al. (2024): An international survey assessing the effects of the duration of attack-free period on health-related quality of life for patients with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*; 19(1):241.

5.6 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Angioödeme e.V. (DGA)

Datum	<< 20.Juni 2025 >>
Stellungnahme zu	<< Garadacimab/Andembry >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Angioödeme e.V. (DGA)>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Deutsche Gesellschaft für Angioödeme e.V. (DGA) wurde 1996 in Mainz gegründet und ist ein Zusammenschluss von Ärzten und Wissenschaftlern, die Patienten mit rezidivierenden Angioödem (Quincke-Ödemen) behandeln – seit mehreren Jahrzehnten – und sich mit der Erforschung der Angioödem-Krankheiten beschäftigen. Die Gesellschaft sieht sich als eine wissenschaftliche Fachgesellschaft an und befasst sich in erster Linie mit Angioödem durch C1-Esterase-Inhibitor-Mangel, also dem hereditären Angioödem, ergänzend auch mit allen anderen Subtypen wie Angioödem als unerwünschte Wirkung von Medikamenten, idiopathischen Angioödem und mastzellvermittelte Angioödeme. Seit Jahren gibt es weltweit Angioödemzentren mit besonderer Expertise (ACARE - Angioedem Centers of Excellence and Reference), die Grundlagen- aber auch klinische Forschung im Bereich der Angioödeme, vorwiegend der hereditären Angioödeme, durchführen und mit der DGA eng vernetzt sind. Mehrere, der DGA/ACARE zugehörigen HAE-Behandlungszentren konnten bereits umfassende Erfahrungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Garadacimab im klinischen Studienprogramm (z.B. Ph2, Ph3, Offene Erweiterungsstudie der Ph3) und erste Beobachtungen in der Routineversorgung machen. Zur Nutzenbewertung von Garadacimab möchten wir zu den folgenden Punkten Stellung nehmen: 1. Aktuelle Versorgungssituation beim HAE	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Besonderheiten von Garadacimab im Vergleich zu bisherigen Therapien zur Langzeitprophylaxe 3. Erfahrungen mit Garadacimab im klinischen Studienprogramm und im Versorgungsalltag	
1. Aktuelle Versorgungssituation beim HAE Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine sehr seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch wiederkehrende und mitunter plötzlich auftretende, potenziell lebensbedrohlichen HAE-Attacken gekennzeichnet ist. HAE-Attacken sind je nach Lokalisation und Schwere funktionell einschränkende, entstellende, schmerzhaft oder lebensbedrohliche Ereignisse. Aufgrund von Unvorhersehbarkeit und potenzieller Schwere der Attacken wirkt sich die Erkrankung während, aber auch zwischen den HAE-Attacken stark auf die Lebensqualität der Betroffenen aus (1). Sowohl die Attacken selbst als auch die ständige Angst vor möglichen unvorhersehbaren Attacken schränkt die Patienten in ihrem Lebensweg und deren Familien in ihrem Alltag sehr ein. So konnten Zusammenhänge zwischen der Attackenhäufigkeit und -schweregrad auf die Lebensqualität und die Ausführung alltäglicher Aktivitäten beobachtet werden (2-4). Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass längere Zeiträume ohne Attacken mit einer verbesserten Lebensqualität korrelieren (5). Daten zu CLCI (Cumulative life course impairment) fehlen bislang. Die Beeinflussung auf die Entwicklung gerade bei Kindern inklusive schulischer und beruflicher Entscheidungen neben möglicher Komorbiditäten wie Angststörungen und Depression sind nachvollziehbar.	<u>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</u> 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

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor diesem Hintergrund und nach den Empfehlungen der internationalen World Allergy Organization (WAO) / European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ist es daher das Ziel der Behandlung von HAE, "eine vollständige Kontrolle der Krankheit zu erreichen und das Leben der Patienten zu normalisieren". Für HAE-Patienten bedeutet dies, dass sie attackenfrei werden, also keine HAE-Attacken mehr haben. Dies kann nur mit einer Langzeitprophylaxe regelhaft erreicht werden (6). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden C1-Esterase Inhibitoren, Lanadelumab oder Berotralstat als relevante zweckmäßige Vergleichstherapien bei der Langzeitprophylaxe vorgegeben. Die Therapien sind als Vergleichsoptionen nachvollziehbar, da sie laut den derzeitigen maßgeblichen Leitlinien jeweils als Erstlinien-Therapie in Betracht gezogen werden können (6). Seit der Einführung der subkutanen und oralen Langzeittherapieoptionen hat die Akzeptanz und Anwendung der Langzeitprophylaxe bei HAE zugenommen. Trotz der bisherigen Fortschritte durch die genannten Therapieoptionen können die Therapieziele weiterhin nur bedingt erfüllt werden. Sowohl in den jeweiligen pivotalen Studien als auch in der Routineversorgung werden weiterhin (behandlungsbedürftige) Durchbruchsattacken beobachtet, die teils zu Therapieabbrüchen und -wechseln führen. So waren in den Phase-3-Studien von Lanadelumab, Berotralstat und subkutanem C1-Inh weniger als die Hälfte der behandelten Patienten im vergleichbaren Behandlungszeitraum attackenfrei (44 % mit Lanadelumab, 4% bei Berotralstat und 40 % mit subkutanem C1-INH). Bei Berotralstat zeigte sich in der Versorgung eine relative hohe Rate an Therapieabbrüchen aufgrund des Nebenwirkungsprofils und des als unzureichend	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 Angioödem 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.

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wahrgenommenen Therapieansprechens von ca. 20% (7). Eine weitere Herausforderung bei Berotralstat aus Behandlersicht sind die möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die eine fortlaufende Überwachung und ggf. eine Dosisanpassung erforderlich machen. Berotralstat ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und damit sind Wirkungen anderer Arzneimittel auf Berotralstat möglich. Weiterhin sind Wirkungen von Berotralstat auf andere Arzneimittel beschrieben (CYP3A4-Substrate, CYP2D6-Substrate, CYP2C9-Substrate, CYP2C19-Substrate, P-gp-Substrate, Orale Empfängnisverhütungsmittel) (8, Fachinfo Berotralstat, Stand 09/2024). Hier ist insbesondere die Behandlung mit Antidepressiva zu nennen, die aufgrund der spezifischen psycho-sozialen Krankheitslast der HAE relevant sein kann. Es besteht somit nach wie vor ein Bedarf an Therapien, die die Attackenhäufigkeit, den Schweregrad der Attacken und die Lebensqualität von Patienten mit HAE weiter verbessern und damit ihr Leben normalisieren können.	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 Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.
2. Besonderheiten von Garadacimab im Vergleich zu bisherigen Therapien zur Langzeitprophylaxe Garadacimab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit seinem neuartigen Wirkmechanismus früh in der Entstehungskaskade der Erkrankung ansetzt. Er bindet an die katalytische Domäne des aktivierten Faktors XIIa und hemmt dessen proteolytische Aktivität. FXIIa ist der erste Faktor, der im Kontaktsystem aktiviert wird und das Bradykinin-produzierende Plasmakontaktsystem	<u>Gesamtbewertung</u> 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.

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Gang setzt. Die Hemmung von FXIIa verhindert die Aktivierung von Präkallikrein zu Kallikrein und die Bildung von Bradykinin, das mit Entzündungen und Schwellungen einhergeht und somit zu HAE-Attacken führt. Die Hemmung von FXIIa unterbindet frühzeitig die Aktivierung der Ereigniskaskade, die zu einer HAE-Attacke führt. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst die routinemäßige Vorbeugung von rezidivierenden Anfällen des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren. Die Verabreichung erfolgt subkutan mit einer Dosis von 200mg mit Hilfe eines Fertigpens einmal im Monat. Zu Beginn der Behandlung wird eine Aufsättigungsdosis von zwei-200-mg-Injektionen verabreicht. Auf Basis der bislang verfügbaren Evidenz, insbesondere der Ph2-Studie, der Ph3 Studie VANGUARD (9) und der offenen Erweiterungsstudie (Open-Label Extensionstudy, OLE), die direkt auf beide genannten Studien folgte, können folgende Punkte herausgestellt werden: • Neuartiger Therapieansatz, der durch die Hemmung des aktivierten Faktor XII früh in der pathophysiologischen Krankheitskaskade ansetzt • Signifikante und eindrucksvolle Reduktion der monatlichen Attackenrate von 87% gegenüber Placebo (9, VANGUARD)	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 krankheitsspezifischen 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.

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Mehrheit der Patienten (62%) war in der 6-monatigen Beobachtungszeit der VANGUARD-Studie attackenfrei (9, VANGUARD) – die Hälfte aller Patienten (50%) in der OLE war nach einer medianen Expositionsdauer von 2,5 Jahren (N=161) attackenfrei (10, OLE, data cut-off Juni 2024) - Durch die Aufsättigungsdosis (2 Dosen zu je 200 mg) wird der die volle Wirksamkeit („steady state“) umgehend nach der Behandlung erreicht. Nach subkutaner Verabreichung beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration etwa 6 Tage (11) - Signifikante Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand validierter Fragebögen (9, VANGUARD, OLE) - Das Nebenwirkungsprofil und die Verträglichkeit von Garadacimab sind – auch in der verfügbaren Langzeitbetrachtung (maximale Beobachtungsdauer von 3,1 Jahren in der OLE) sehr gut - Einfache Handhabung und geringe Therapielast: - Fixes Dosisintervall mit nur einer sc-Injektion je Monat - Einfache Handhabung für Patienten durch den Autoinjektor / Fertigpen	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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> 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.

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ Geringes Injektionsvolumen bzw. geringer Platzbedarf (z.B. bei Reisen); Garadacimab kann für zwei Monate ungekühlt bleiben, was Patienten auch längere Auslandsaufenthalte einfach ermöglicht Mit Garadacimab steht nun eine sehr sichere und gute verträgliche, sowie sehr schnell und lang-anhaltend wirksame Option zur Langzeitprophylaxe für HAE-Patienten zur Verfügung, bei der in der Phase 3 und offenen Erweiterungsstudie deutliche Verbesserungen bei der Attackenhäufigkeit und -schwere, der Attackenfreiheit und der Lebensqualität erzielt werden konnten. Für die Hälfte der Patienten konnte das HAE-Therapieziel der vollständigen Krankheitskontrolle (Attackenfreiheit) langfristig erreicht werden. Der Unterschied zwischen beschwerdefrei und fast beschwerdefrei ist groß. Zwar haben die fast beschwerdefreien Patienten oft eine signifikante Reduktion ihrer monatlichen Attackenrate erreicht, im Vergleich zu vorher hat sich die Situation in den meisten Fällen dramatisch gebessert, jedoch schwebt die nächste potentielle Attacke wie ein Damoklesschwert über ihnen. Die Erkrankung bleibt damit fester Teil des Lebens. Der Unterschied zwischen beschwerdefrei und fast beschwerdefrei lässt sich beeindruckend am Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten sehen. Aygören-Pürsün et al. (12) haben die Teilnehmer der VANGUARD Studie stratifiziert nach attackenfrei und eine Attacke oder mehr im Verlauf der	

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie. Es zeigte sich, dass die Patienten die vollkommen attackenfrei waren mit 6,6 Punkten im AE-QoL (validierter Lebensqualitätsfragebogen für Angioödempatienten) eine deutlich niedrigere Einschränkung der Lebensqualität hatten, als jene Patienten die eine oder mehr Attacken im Verlauf der Studie dokumentiert haben (AE-QoL 18,4). Der Unterschied im AE-QoL liegt deutlich über der minimalen klinischen Differenz von 6 Punkten. Konfirmierende Daten der OLE wurden von Staubach et al. (13) publiziert. In der Phase-III-OLE-Studie sank der mittlere AE-QoL-Gesamtwert für Patienten, die Garadacimab-naiv waren, von 46,2 (Tag 1) auf 8,6 (Monat 12) bei attackenfreien Patienten (n = 34) und von 54,5 auf 23,5 bei Patienten mit einer oder mehreren Attacken (n = 30).	
3. Erfahrungen mit Garadacimab im klinischen Studienprogramm und im Versorgungsalltag Das klinische Studienprogramm von Garadacimab ab Phase 2 begann im Oktober 2018. Im weiteren Verlauf wurde die Phase 3 Studie sowie die offene Erweiterungsstudie (OLE) durchgeführt. Mehrere, der DGA zugehörigen HAE-Behandlungszentren konnten bereits umfassende Erfahrungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Garadacimab im Studienprogramm machen. Es gibt innerhalb der DGA zum Teil bereits Erfahrungswerte über 7 Jahre mit dem Wirkstoff Garadacimab. Diese Erfahrungen bestätigen die Ergebnisse der Phase 3 Studie in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit und übertreffen sie zum Teil. Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer der OLE ist seit Jahren	Die Ausführungen zu den Erfahrungen mit Garadacimab aus dem Versorgungsalltag werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vollkommen oder fast beschwerdefrei. Wenn in der Nutzenbewertung des IQWiG auf Seite I.58 Tabelle 15 im Hinblick auf die Attackenfreiheit dem Garadacimab gegenüber dem Berotralstat nur ein „geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt“ bescheinigt wird, widerspricht dies unserer Wahrnehmung als Behandler ganz deutlich. Ungeachtet der fehlenden statistischen Signifikanz ist die klinische Signifikanz und der Zusatznutzen aus unserer Sicht offensichtlich. Seit dem 1. März 2025 ist Garadacimab (Andembry) zur Verordnung in Deutschland verfügbar. Auch hier wurden bereits erste Beobachtungen in der Routineversorgung gemacht. So wurden z.B. Patienten aus deutschen Prüfzentren der OLE in die Regelversorgung überführt. Darüber hinaus wurden bereits Patienten von anderen Prophylaxe-Therapien umgestellt und zum Teil auch neu eingestellt. Zusammengefasst kann von folgenden Erfahrungen berichtet werden: Anhand der Studienergebnisse und der Erfahrung aus den Longterm-Extension Studie kann von den Therapeuten (bislang Studienärzte) eine schnelle Attackenfreiheit bei guter Verträglichkeit bestätigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. (2021). "Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report." Allergy, Asthma, & Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy & Clinical Immunology **17**(1): 40.
2. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, et al. (2021). "Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey." *Orphanet journal of rare diseases* **16**(1): 94
3. Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, et al. (2014). "The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe." *Allergy Asthma Proc* **35**(1): 47-53.
4. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. (2014). "Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe." *Orphanet Journal of Rare Diseases* **9**(1): 99.
5. Itzler R, Lumry WR, Sears J, et al. (2024). "An international survey assessing the effects of the duration of attack-free period on health-related quality of life for patients with hereditary angioedema." *Orphanet J Rare Dis* **19**(1): 241.
6. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. (2022). "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update." *Allergy* **77**(7): 1961-1990.
7. Ahuja, M., A. Dorr, E. Bode, A. P. R. Boulton, M. Buckland, S. Chee, C. Dalley, S. Denman, A. Ekbote, S. Elkhaila, T. El-Shanawany, E. Eren, A. Herwadkar, T. Garcez, H. Ghanta, A. Grammatikos, S. Grigoriadou, R. Jain, L. Lorenzo, A. Manson, E. Moon, S. Murng, A. Murphy, L. Mutlu, N. Peters, K. Sooriyakumar, C. Stroud, K. Townsend, R. L. Yellon, P. Yong and S. Kiani-Alikhan (2023). "Berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema-Real-world evidence data from the United Kingdom." *Allergy* **78**(5): 1380–1383.
8. BioCryst Ireland Limited (2024). Fachinformation Orladeyo 150 mg Hartkapseln. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023436>.
9. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, Yang WH, Stroes ESG, Ohsawa I, Tachdjian R, Manning ME, Lumry WR, Saguer IM, Aygören-Pürsün E, Ritchie B, Sussman GL, Anderson J, Kawahata K, Suzuki Y, Staubach P, Treudler R, Feuersenger H, Glassman F, Jacobs I, Magerl M. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1079-1090. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00350-1. Epub 2023 Feb 28. Erratum in: *Lancet*. 2023 Apr 15;401(10384):1266. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00739-0. PMID: 36868261.
10. Constance H. K, Avner R, Hugo C, Keiko Y, Michael E. M, Iris J, John-Philip L, Yinglei L, Chiara Ni, Petra S (2025): Long-term efficacy of garadacimab in patients with hereditary angioedema from the Phase 3 open-label extension study: An up to 3-year interim analysis. Presentation on the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2025 Annual Congress.
11. Magerl, M. (2024). Garadacimab provides early onset of protection against HAE attacks from Week 1 after first administration. EAACI.

12. Aygören, E. (2024). Being attack-free is associated with improved quality of life for patients with hereditary angioedema treated with garadacimab: Post hoc analysis from the pivotal Phase 3 (VANGUARD) study. EAACI.
13. Staubach, P., T. J. Craig, T. Fukuda, E. Aygören-Pursun, R. Hakl, J. Braverman, J. P. Lawo, M. Pollen, C. Nenci, P. H. Li and H. Farkas (2025). "Becoming attack-free further improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema receiving garadacimab." *Allergy Asthma Proc* 46(3): 200–208

5.7 Stellungnahme der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V - vfa

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Garadacimab (Andembry)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Garadacimab (Andembry) von CSL Behring GmbH veröffentlicht. Garadacimab ist unter anderem zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat fest. Das IQWiG sieht anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Berotralstat und begründet dies mit positiven Effekten bei Morbidität und Lebensqualität. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im	<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	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. Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Garadacimab/Andembry®
Stellungnahme von	<i>BioCryst Pharma Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 02.06.2025 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Arzneimittel Andembry® (Wirkstoff: Garadacimab) veröffentlicht (IQWiG-Berichte – Nr. 2019; Stand 27.05.2025; Projekt: A25-41). Der Arzneistoff Garadacimab (Andembry®) ist zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen. Die Firma BioCryst Ireland Limited vertreibt den Arzneistoff Berotralstat (Orladeyo®) zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des HAE bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Im Folgenden nimmt BioCryst Ireland Limited zu folgenden Punkten Stellung: • Berücksichtigung von Langzeitdaten • Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext • Vergleichbarkeit des Brückenkomparsators und Ableitung Zusatznutzen • Vergleichbarkeit der Studienpopulation	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite: I.14 Zeile: 21-23	Der indirekte Vergleich bildet nur einen kurzen Ausschnitt der Behandlung einer lebenslangen chronischen Erkrankung ab. <i>„Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.“</i> Anmerkung: Für den indirekten Vergleich zwischen Garadacimab vs. Berotralstat wurden die Studien VANGUARD (CSL312_3001; Garadacimab vs. Placebo, 26 Wochen Randomized Controlled Trial [RCT]), sowie APeX-2 (BCX7353-302) und APeX-J (BCX7353-301; beide Studien vergleichen Berotralstat vs. Placebo, je 24 Wochen RCT) herangezogen. Folgende Endpunkte in den eingeschlossenen Studien wurden für den indirekten Vergleich als bewertungsrelevant vom IQWiG angesehen (siehe Tabelle 10, Nutzenbewertung A25-41): • Gesamtmortalität • HAE-Attacken • Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) • SUEs • Schwere UEs • Abbruch wegen UEs • Spezifische UEs Ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß konnte in den Endpunkten Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gezeigt werden, und für die HAE-Attacken (monatliche Rate) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß. Kein Zusatznutzen konnte für die anderen Endpunkte, einschließlich der Sicherheit, gezeigt werden. Für alle Endpunkte wurde die maximale Studiendauer von 26 Wochen (Studie VANGUARD) bzw. 24 Wochen (Studien APeX-2 und APeX-J) berücksichtigt. Aus Sicht von BioCryst wären die Berücksichtigung von Langzeitdaten wünschenswert, so deckt die Extensionsphase der Studie APeX-2 eine Beobachtungsdauer von bis zu 96 Wochen ab. Berotrastat zeigt nach 96 Wochen eine nochmals deutlich reduzierte Attackenrate von durchschnittlich 0,3 Attacken/Monat (90.8 % Reduktion) in Monat 24 (96 Wochen) für die durchgängig	

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit 150 mg Berotralstat behandelten Patienten [1]. Auch für Garadacimab liegen Langzeitdaten vor. Die publizierten Daten decken im Median 13,8 Monate ab. Mit Garadacimab behandelte Patienten hatten im Mittel 0,13 Attacken/Monat (95 % Reduktion) in den Monaten 13 – 15 [2]. Wir begrüßen die Bemühungen des IQWiG, durch einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Garadacimab und Berotralstat eine Nutzenbewertung vorzunehmen. Dennoch möchten wir darauf hinweisen, dass die Ergebnissicherheit des Vergleichs aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien maximal als gering eingestuft werden kann. Für bestimmte Endpunkte, wie die Aktivitätsbeeinträchtigung, liegen keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor, was die Aussagekraft potenziell einschränkt. BioCryst ist der Ansicht, dass direkte Vergleichsstudien zwischen Garadacimab und Berotralstat unter Einbezug von Langzeitdaten notwendig sind, um eine fundierte Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen. Darüber hinaus waren zum Zeitpunkt des Starts der Studie VANGUARD Lanadelumab (Zulassung 2018) und auch Berotralstat (Zulassung 2021) zugelassen. Mindestens ein head-to-head Vergleich mit Lanadelumab oder den C1-Inhibitoren wäre möglich gewesen. Wie vom IQWiG in der zu dieser Nutzenbewertung veröffentlichten Pressemitteilung spezifiziert, ist es unverständlich, warum in dieser Indikation noch Placebo-Studien durchgeführt werden, da es zu Beginn der Studie VANGUARD mit	

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den C1-Inhibitoren, Lanadelumab, sowie Berotralstat mehrere etablierte Therapieoptionen gab [3]. Vorgeschlagene Änderung: Die Langzeitdaten sollte als supportive Evidenz berücksichtigt werden und die Notwendigkeit direkt vergleichender Evidenz betont werden.	
Seite: I.30 Zeile: 3-6	Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext könnte durch die in den letzten Jahren sich deutlich veränderte Therapielandschaft beeinflusst werden, was eine differenzierte Betrachtung erforderlich macht. <i>„Die Zeiträume der Studiendurchführung unterscheiden sich nur geringfügig. Während die Studie VANGUARD im Jahr 2021 begann und 2022 abgeschlossen wurde, haben die Studien APeX-2 und APeX-J bereits im Jahr 2018 begonnen und die placebokontrollierte Phase wurde jeweils 2019 abgeschlossen“</i> Anmerkung: Lange Zeit galt die Therapie mit C1-Esterase Inhibitoren als Standard in der Langzeitprophylaxe bei HAE. Im Jahr 2018 folgte die Zulassung von Lanadelumab durch die EMA, und 2021 wurde Berotralstat zugelassen, womit sich die deutsche Therapielandschaft bedeutend änderte.	<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> 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 Brückenkompator Placebo liegen aufseiten der Intervention die Studie VANGUARD und aufseiten der zweckmäßige Vergleichstherapie die Studien APeX-2 und APeX-J zu Berotralstat vor. <u>Studie VANGUARD (pivotale Studie zu Garadacimab)</u> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	So zeigt sich dies in den deutlich unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) im Vergleich der Jahre 2021 und 2025. So war im Jahr 2021 sowohl für Lanadelumab (Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze: hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) als auch für Berotralstat (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) die Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren als zVT durch den G-BA bestimmt [4; 5]. Für Garadacimab wird im Jahr 2025 aktuell eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat als zVT gelten [6]. Aus Sicht von BioCryst könnte die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext durch die sich in den letzten Jahren geänderte Therapielandschaft beeinflusst werden, was eine differenzierte Betrachtung erforderlich macht. Ein indirekter Vergleich mit den anderen Arzneistoffen der zVT wäre aus dieser Perspektive wünschenswert. Für Lanadelumab liegt mit der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2018, die die Placebo-kontrollierte RCT HELP umfasst, qualitativ hochwertige Evidenz vor [7]. Ein im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat geprüfter indirekter Vergleich mit C1-Esterase Inhibitoren wurde hingegen aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien nicht durchgeführt, was vom IQWiG als sachgerecht bewertet wurde [8; 9].	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 ≤ 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allerdings liegen publizierte Daten aus einer Netzwerk-Metaanalyse vor, die die drei als zVT bestimmten Arzneistoffe umfasst. Diese Netzwerk-Metaanalyse bietet eine zusätzliche Grundlage für die Bewertung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapien [10]. In dieser Netzwerk-Metaanalyse wurde die APeX-J aufgrund zu unterschiedlicher Ergebnisse ausgeschlossen. Auch wurde für diese Netzwerk-Meta-Analyse kein indirekter Vergleich nach Bucher verwendet, obwohl entsprechende Evidenz in den Dossiers zur Nutzenbewertung für Lanadelumab und Berotralstat vorliegen. Es besteht hier eine Inkonsistenz der verwendeten Methoden und lässt den Verdacht entstehen, dass die Methodik ergebnisgesteuert ausgewählt wurde. Vorgeschlagene Änderung: Die sich in dem letzten Jahrzehnt stark veränderte Therapielandschaft sollte bei der Bewertung des indirekten Vergleichs berücksichtigt werden.	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. <u>Studien APeX-2 und APeX-J (pivotal Studien zu Berotralstat)</u> 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.

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
Seite: I.30/31 Zeile: letzte Zeile	Die beiden Placebo-Arme sind für einen indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Berotralstat und Garadacimab aus Sicht von BioCryst nicht geeignet. In diesem Zusammenhang ist die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Gesamtschau nicht sachgerecht.	<u>Ähnlichkeit der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich</u> 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

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(I.30); 1-3 (I.31) und Seite I.60 Zeile: I1-10	<i>„Es ist zudem – unter Berücksichtigung der als hinreichend vergleichbar eingeschätzten Ein- und Ausschlusskriterien der Studien – nicht davon auszugehen, dass potenzielle Unterschiede in diesen einzelnen Charakteristika in einem solchen Umfang vorliegen, dass sie die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs basierend auf den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J infrage stellen.“</i> <i>„In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat. Für den Endpunkt HAE-Attacken operationalisiert als Attackenfreiheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt (siehe Tabelle 12), jedoch ergibt sich bei der ebenfalls für die Nutzenbewertung relevanten Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den AE-QoL Gesamtscore zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i> Anmerkung:	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 Brückenkomparator Placebo insgesamt nicht infrage.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Aus Sicht von BioCryst weisen die beiden Placebo-Arme relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika auf. Hierdurch ist Placebo als Brückenkomparator für einen Vergleich nach Bucher nicht geeignet: <table><tr><th>Charakteristikum</th><th>VANGUARD (Placebo)</th><th>APeX-2 (Placebo)</th><th>APeX-J (Placebo)</th></tr><tr><td>Alter, Mittelwert (SD)</td><td>38 (13)</td><td>45 (14)</td><td>42 (14)</td></tr><tr><td>Geschlecht (w/m, %)</td><td>56/44</td><td>68/33</td><td>83/17</td></tr><tr><td>Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)</td><td>17 (68)</td><td>34 (85)</td><td>5 (83)</td></tr><tr><td>Rate der HAE-Attacken [Attacken/Monat], Median [Min; Max]</td><td>2 [1; 10]</td><td>3,0 [1,3; 6,2]</td><td>2,2 [0,9; 5,3]</td></tr><tr><td>Vorherige Langzeitprophylaxe, n (%)</td><td>7 (28)</td><td>29 (73)</td><td>4 (67)</td></tr></table> Die Unterschiede in der medianen Rate der HAE-Attacken zu Baseline (VANGUARD [Placebo]: 2; APeX-2 [Placebo]: 3; APeX-J [Placebo]: 2,2) und die Vorgeschichte einer laryngealen Attacke (VANGUARD [Placebo]: 68 %; APeX-2 [Placebo]: 85 %; APeX-J [Placebo]: 83 %) in den Placebo-Armen deuten auf eine schwerer betroffene Patientenpopulation in den Studien APeX-2 und APeX-J hin. Dies zeigt sich auch in dem Anteil an Patienten, die vor Studienbeginn eine vorherige Langzeitprophylaxe verwendet haben, welche in den Placebo-Armen der Studien APeX-2 und APeX-J	Charakteristikum	VANGUARD (Placebo)	APeX-2 (Placebo)	APeX-J (Placebo)	Alter, Mittelwert (SD)	38 (13)	45 (14)	42 (14)	Geschlecht (w/m, %)	56/44	68/33	83/17	Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)	17 (68)	34 (85)	5 (83)	Rate der HAE-Attacken [Attacken/Monat], Median [Min; Max]	2 [1; 10]	3,0 [1,3; 6,2]	2,2 [0,9; 5,3]	Vorherige Langzeitprophylaxe, n (%)	7 (28)	29 (73)	4 (67)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Charakteristikum	VANGUARD (Placebo)	APeX-2 (Placebo)	APeX-J (Placebo)																							
Alter, Mittelwert (SD)	38 (13)	45 (14)	42 (14)																							
Geschlecht (w/m, %)	56/44	68/33	83/17																							
Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)	17 (68)	34 (85)	5 (83)																							
Rate der HAE-Attacken [Attacken/Monat], Median [Min; Max]	2 [1; 10]	3,0 [1,3; 6,2]	2,2 [0,9; 5,3]																							
Vorherige Langzeitprophylaxe, n (%)	7 (28)	29 (73)	4 (67)																							

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deutlich höher liegt als in der Studie VANGUARD (VANGUARD [Placebo]: 28 %; APeX-2 [Placebo]: 73 %; APeX-J [Placebo]: 67 %). In jüngerer Vergangenheit wurden ähnliche indirekte Vergleiche mit weniger großen Unterschieden vom IQWiG als nicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens bewertet. So waren bei der Bewertung der ebenfalls nach Bucher durchgeführten indirekten Vergleiche zwischen dem Wirkstoff Efgartigimod alfa und den zVT Eculizumab bzw. Ravulizumab weniger deutliche Unterschiede in den Vor- und Begleittherapien der ausschlaggebende Grund, dass die betrachteten Populationen als nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich bewertet wurden [11; 12]. Zusätzlich zu diesen Unterschieden waren die Patienten im Placebo-Arm der Studien APeX-2 und APeX-J tendenziell älter und wiesen einen höheren Anteil an weiblichen Teilnehmern auf. In einer nicht-interventionellen, webbasierten Umfrage (Querschnittsstudie) in 13 Ländern mit 260 Patienten (darunter 189 Frauen) berichteten die Frauen von einer längeren Verzögerung bei der Diagnose, einer höheren Krankheitslast, einer schlechteren Krankheitskontrolle und einer stärkeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) im Vergleich zu den Männern [13]. Wie auch vom IQWiG angemerkt, gab es einen weiteren Unterschied hinsichtlich der möglichen Behandlung mit östrogenhaltigen	

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Medikamenten, die in den Studien APeX-2 und APeX-J erlaubt war, jedoch nicht in der Studie VANGUARD. Darüber hinaus bestehen signifikante Unterschiede in den statistischen Modellen. In den Studien APeX-2 und APeX-J wurden die Patienten nach der HAE-Attackenrate zu Studienbeginn (erfasst zwischen der ersten Screeningvisite und dem Behandlungsbeginn; ≥ 2 HAE-Attacken/Monat vs. < 2 HAE-Attacken/Monat) stratifiziert. In der Studie VANGUARD hingegen erfolgte die Stratifikation nach Alter (≤ 17 Jahre vs. > 17 Jahre) und bei Erwachsenen zusätzlich noch nach der während der Run-in-Phase beobachteten HAE-Attackenrate (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat vs. ≥ 3 HAE-Attacken/Monat). Ein weiterer Unterschied zeigt sich im statistischen Modell für den Endpunkt der HAE-Attacken, der für den beträchtlichen Zusatznutzen herangezogen wurde: In den Studien APeX-2 und APeX-J kam ein Poisson-Modell ohne Offset zum Einsatz, während in der Studie VANGUARD eine negative Binomialverteilung mit Offset verwendet wurde. Aufgrund dieser deutlichen Unterschiede in den krankheitsspezifischen und demographischen Baseline-Charakteristika, der Stratifikation, der statistischen Modelle und der Fokussierung auf nur einen Endpunkt (HAE-Attacken) erscheint die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens aus Sicht von BioCryst	

Stellungnehmer: BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht sachgerecht. Dieser indirekte Vergleich nach Bucher wäre erst der vierte adjustierte indirekte Vergleich im Rahmen von Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, welcher zu einem beträchtlichen Zusatznutzen führen würde, wobei es sich bei zwei der vorherigen Verfahren um besonders gelagerte Fallkonstellationen handelte [14-16]. Vorgeschlagene Änderung: Die Unterschiede in der Krankheitsschwere, dem Alter, der Geschlechterverteilung und der möglichen Begleitmedikation der Placebo-Patienten sollten bei der Bewertung des indirekten Vergleichs in Bezug auf die Eignung der Placebo-Arme als Brückenkompator in Betracht gezogen werden. Zusammen mit den Unterschieden in den statistischen Modellen bei den HAE-Attacken ist aus Sicht von BioCryst ein beträchtlicher Zusatznutzen nicht sachgerecht und maximal ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen ableitbar.	

Literaturverzeichnis

1. Kiani-Alikhan, S., Gower, R., Craig, T., Wedner, H. J., Kinaciyan, T., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bernstein, J. A., Anderson, J., Collis, P., Johnston, D. T., Desai, B., Tomita, D., Gagnon, R., Tachdjian, R., Soteres, D. F., Farkas, H., Caballero, T., McNeil, D., Jacobs, J. & Lumry, W. R. 2024. Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12, 733-43.e10.
2. Reshef, A., Hsu, C., Katelaris, C. H., Li, P. H., Magerl, M., Yamagami, K., Guilarte, M., Keith, P. K., Bernstein, J. A., Lawo, J. P., Shetty, H., Pollen, M., Wieman, L. & Craig, T. J. 2025. Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. *Allergy*, 80, 545-56.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Garadacimab beim hereditären Angioödem: Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen - 02.06.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Lanadelumab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)) - Vom 4. November 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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): Berotralstat (hereditäres Angioödem) - Vom 2. Dezember 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Garadacimab (Hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) - Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie.
7. Shire Deutschland GmbH, j. T. d. T. G. 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lanadelumab (Takhzyro®) - Modul 4 A -Lanadelumab (Takhzyro®) wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 01.02.2019.
8. BioCryst Ireland Limited 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Berotralstat (ORLADEYO®) - Modul 4 A - Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 03.06.2021.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1200 - Berotralstat (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung - Auftrag: A21-80 - Version: 1.0 - Stand: 13.09.2021.
10. Walsh, S., Bartlett, M., Salvo-Halloran, E. M., Sears, J., Li, Y., Kelly, M., Gavata-Steiger, S., Nenci, C., Jacobs, I., Pragst, I., Ray, N. & Samjoo, I. A. 2025. Network Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Long-Term Prophylactic Treatment of Patients with Hereditary Angioedema. *Drugs in R&D*.
11. argenx Germany GmbH 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Efgartigimod alfa (Vyvgart®) - Modul 4 A - Behandlung der generalisierten Myasthenia

gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 01.04.2024.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - DOSSIERBEWERTUNG - Projekt: A24-36 - Version: 1.0 - Stand: 25.06.2024 - IQWiG-Berichte – Nr. 1815 - DOI: 10.60584/A24-36.
13. Zwiener, R., Martinez-Saguer, I., Grumach, A., Simon, A., Murphy, R., De La Cruz, M. & Watt, M. 2024. Burden of Illness in Female and Male Adult Patients With Hereditary Angioedema: Findings From a Multinational Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 153, AB93.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie) - Vom 16. September 2021.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dasabuvir - Vom 16. Juli 2015.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir - Vom 16. Juli 2015.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Garadacimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juli 2025

von 12:59 Uhr bis 13:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Donatz
Herr Dr. Linhoff
Herr Beuermann
Herr Jülich

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Angioödeme e. V. (DGA)**:

Frau PD Dr. Aygören-Pürsün
Frau Prof. Dr. Staubach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH**:

Herr Dr. Kölling
Herr Niemeyer

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

Herr PD Dr. Hahn
Herr Dr. Müller

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

Herr Jungcurt
Frau Dr. Brecht

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioCryst Pharma Deutschland GmbH**:

Frau Nestler-Parr
Herr Heiduk

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Dr. Stepien
Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Garadacimab, Anwendungsgebiet routinemäßige Prophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab 12 Jahren.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers CSL Behring GmbH und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer CSL Behring, von Fachgesellschaften hier namentlich der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme (DGA), von anderen Herstellern: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Otsuka Pharma GmbH, BioCryst Pharma Deutschland GmbH, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller und dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer CSL Behring müssten anwesend sein Frau Dr. Donatz, Herr Dr. Linhoff, Herr Beuermann und Herr Jülich, für die Deutsche Gesellschaft für Angioödeme Frau Professor Dr. Staubach

(Herr Magerl, DGA: Sie lässt sich entschuldigen.)

und Frau PD Dr. Aygören-Pürsün, für KalVista Pharmaceuticals Germany Herr Dr. Kölling und Herr Niemeyer, für Takeda Pharma Vertrieb Herr PD Dr. Hahn und Herr Dr. Müller, für Otsuka Pharma Herr Jungcurt – Fragezeichen – und Frau Dr. Brecht, für BioCryst Pharma Deutschland Frau Nestler-Parr und Herr Heiduk, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Dr. Stepien und Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für CSL Behring?

Frau Dr. Donatz (CSL Behring): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Donatz, bitte. Sie haben das Wort.

Frau Dr. Donatz (CSL Behring): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zur Nutzenbewertung von Andembry Stellung zu nehmen. Zunächst möchte ich kurz das CSL-Team vorstellen: Fabian Jülich vertritt zusammen mit mir den Bereich Market Access, Janik Beuermann die Biostatistik und Herr Dr. Thomas Linhoff die Medizin. Mein Name ist Dr. Verena Donatz. Ich leite die Abteilung Market Access und Pricing der CSL Bering GmbH.

Heute geht es um das Arzneimittel Andembry mit dem Wirkstoff Garadacimab. In der Indikation hereditäres Angioödem, kurz HAE. HAE ist eine sehr seltene vererbte Erkrankung, die durch wiederkehrende, plötzlich auftretende Angioödeme, sogenannte HAE-Attacken, gekennzeichnet ist. Hierbei schwellen immer wieder die Haut oder die Schleimhäute an. Diese Attacken können je nach Schwere und Lokalisation am Körper funktionell einschränkend, äußerst schmerzhaft und im Falle eines Kehlkopfangioödems auch lebensbedrohlich sein. Dabei leiden Patienten mit HAE nicht nur unter den Problemen und Schmerzen während einer Attacke, sondern auch zwischen den Attacken, da insbesondere die Angst vor einem erneuten Auftreten einer Attacke die Lebensqualität deutlich einschränkt.

Gemäß Therapieleitlinie sollte eine Langzeitprophylaxe bei allen Patienten mit HAE patientenindividuell in Betracht gezogen werden, insbesondere für Patienten mit häufigen

und schweren Attacken oder solche, die eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität aufweisen. Diese Patienten sind von Garadacimabs Anwendungsgebiet umfasst. Garadacimab bietet bei der Langzeitprophylaxe des HAE durch die Blockade von Faktor XIIa einen innovativen Therapieansatz. Die Behandlung unterbricht die Stoffwechselkaskade, die dem Krankheitsmechanismus zugrunde liegt, an einem frühen Punkt.

Im Dossier haben wir die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab sowohl im Vergleich zu Placebo als auch gegenüber Berotralstat dargestellt, letzteres in einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher. In der pivotalen VANGUARD-Studie zeigte Garadacimab bereits ab der ersten Behandlungswoche einen signifikanten Rückgang der Attackenrate. 62 Prozent der behandelten Patienten blieben vollständig attackenfrei. Dies ist ein Anteil, der in Zulassungsstudien anderer Wirkstoffe so nicht erreicht wurde. In den Vergleichsstudien zu Berotralstat wurden entsprechende attackenfreie Anteile von 0 Prozent und 5 Prozent berichtet. Hier sieht man schon vor der Berechnung eines indirekten Vergleichs einen deutlichen Unterschied.

Im adjustierten indirekten Vergleich wurden die Daten der VANGUARD-Studie mit den Ergebnissen einer Metaanalyse der Berotralstat-Studien APeX-1 und APeX-2 gegenübergestellt. Dabei ergaben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Garadacimab in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität. Für Garadacimab konnte im Vergleich zu Berotralstat eine Reduktion der monatlichen Attackenrate um 80 Prozent nachgewiesen werden, begleitet von einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Garadacimab zeigt zudem ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Im indirekten Vergleich mit Berotralstat ergeben sich hierbei keine Unterschiede. Auch das IQWiG bewertet die Gesamtheit der vorliegenden Daten positiv und leitet aus dem indirekten Vergleich einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber Berotralstat ab.

Wir haben zusätzlich Langzeitdaten mit einer medianen Expositionsdauer von derzeit 2,5 Jahren. Diese bestätigen die langfristige Wirksamkeit und zuverlässige Krankheitskontrolle durch Garadacimab bei nachhaltig guter Verträglichkeit.

Die Anmerkungen des IQWiG in der Nutzenbewertung haben wir in unserer Stellungnahme aufgegriffen und adressiert. Zum einen haben wir den Endpunkt Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, kurz WPAI, in den indirekten Vergleich aufgenommen, und ergänzend Subgruppenanalysen nachgereicht. Auch diese in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten Ergebnisse bestätigen den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Zusammenfassend: Die deutliche Reduktion der Attacken und die Möglichkeit, unter der Garadacimab-Therapie sogar komplett attackenfrei zu bleiben, tragen maßgeblich zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität für HAE-Patienten bei. Viele Betroffene gewinnen durch Garadacimab ein neues Sicherheitsgefühl und können ihren Alltag wieder freier und ohne ständige Angst vor plötzlichen HAE-Attacken gestalten. Wir sehen in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen für Garadacimab.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen Ihnen nun gerne für Fragen zur Verfügung und freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Donatz. – Ich sehe gerade, Herr Magerl ist in Vertretung von Frau Staubach für die DGA zugeschaltet. Deshalb die Frage an Frau Dr. Aygören-Pürsün und Herrn Magerl: Wie sehen Sie das? Können in der Behandlungsrealität Patientinnen und Patienten mithilfe der verfügbaren Therapien insgesamt frei von Attacken werden? Gibt es eine realistische Chance? Und wegen des indirekten Vergleichs: Welche konkreten Erfahrungen liegen für den Wirkstoff Berotralstat

vor? Darauf hat Frau Donatz gerade Bezug genommen. Das möchte ich gerne noch einmal von Ihnen hören. Wer möchte beginnen? Fangen wir an, Ladies first. Frau Aygören-Pürsün, bitte.

Frau PD Dr. Aygören-Pürsün (DGA): Vielen Dank für die Gelegenheit, Stellung nehmen zu können. Aus klinischer Sicht ist es so, dass es derzeit keine perfekte Langzeitprophylaxeoption gibt. Insofern ist jede neue Option absolut zu begrüßen. Wir haben es beim Garadacimab mit einem neuen pathophysiologischen Ansatz zu tun. Erstmals kommt ein Upstream-Ansatz zur Anwendung. Wir sehen in den klinischen Studien, in der pivotalen Studie und auch, wie vorgetragen wurde, in der Open-Label-Studie einen hohen Wirkungsgrad. Wir sehen ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil, einen schnellen Wirkungseintritt. Das ist aus klinischer Sicht wirklich hervorzuheben. Innerhalb einer Woche einen recht verlässlichen Wirkungseintritt einer Prophylaxe zu haben, ist klinisch sehr wertvoll. Die Administration nur einmal im Monat ist von Vorteil im Vergleich zu dem, was wir bisher sehen. Wir sehen die nur einmal monatliche Gabe hinsichtlich der Compliance aus klinischer Sicht positiv. Vielleicht möchte Herr Magerl auch Stellung nehmen. Die einfache Handhabung rundet das Ganze sehr ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Aygören-Pürsün. – Herr Magerl, bitte.

Herr Prof. Dr. Magerl (DGA): Meine Kollegin hat die wichtigen Punkte bereits aufgegriffen. Es kommt hinzu, dass die Open-Label-Studien gezeigt haben, dass dieser Wirkeffekt sehr stabil und sehr lange anhaltend ist, dass die große Mehrzahl der Patienten über Jahre hinweg vollkommen beschwerdefrei ist. Ich glaube, das ist etwas, was man so in der Vergangenheit nicht beobachtet oder nicht in diesem Ausmaß gesehen hat.

Auch die Applikation wird von den Patienten als sehr einfach beschrieben und ist im Vergleich zu den vorhandenen injizierbaren Präparaten, sehr unkompliziert und wird von den Patienten als wenig oder kaum schmerzhaft bezeichnet. Das ist sicher ein Unterschied zu den verfügbaren Präparaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Magerl. – Ich schaue in die Runde: IQWiG, Patientenvertretung und Bänke, wer hat Fragen? – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum einen interessiert uns: Es gibt mehrere zugelassene Therapieoptionen. Die gab es auch schon zum Zeitpunkt der Studiendurchführung. Warum haben Sie sich dennoch für eine Placebo-Studie entschieden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Donatz, bitte.

Frau Dr. Donatz (CSL Behring): Zum Zeitpunkt der Studienplanung war es entscheidend, die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab klar und unabhängig zu belegen. Das ist das, was für die Zulassung benötigt wurde. Wir haben die Ähnlichkeit der VANGUARD-Studie für Garadacimab und der APeX-Studien für Berotralstat im Dossier dargelegt. Das IQWiG hat die Ähnlichkeit ausführlich in seiner Nutzenbewertung bestätigt. So haben wir im Dossier mittels adjustierten indirekten Vergleichs den beträchtlichen Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Das war keine Antwort auf meine Frage. Mich hat interessiert: Die Wirksamkeit könnten Sie auch gegenüber einem anderen Wirkstoff nachweisen. Noch einmal konkret: Wieso haben Sie sich für einen Placebovergleich entschieden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Donatz.

Frau Dr. Donatz (CSL Behring): Noch einmal: Das war das, was für die Zulassung benötigt wurde. Das wurde damals von den Leitern der Studien im globalen Programm beschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich habe, wenn es möglich ist, eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Dem EPAR ist zu entnehmen, dass Garadacimab bei einigen Subtypen weniger bis keine Wirkung zeigt, sogar gegensätzliche Wirkungen bezüglich der Attacken gezeigt hat. Können Sie sagen, welche Subtypen das sind und welchen Anteil diese Subtypen an dem gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das vom pU? – Herr Linhoff, bitte.

Herr Dr. Linhoff (CSL Behring): Das VANGUARD-Studienprogramm hat die Typen HAE Typ I und II eingeschlossen und in diesen Typen eine dauerhafte Wirksamkeit und schnellen Wirkungseintritt belegt. Es wurden in weiteren Studien auch Typ-III-Subtypen untersucht. Typ-III-Subtypen sind allerdings sehr selten, und damit ist die Datenbasis hier nicht voll umfassend gegeben. Die Informationen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Kunz mit einer Nachfrage, vermute ich.

Frau Dr. Kunz: Ja. Vielleicht kann ein Kliniker dazu etwas sagen. Im EPAR wird konkret auf die HAE-PLG und einige nC1-INH-HAE-Formen hingewiesen, bei denen die Wirksamkeit reduziert bis gar nicht vorhanden ist. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich frage Frau Aygören-Pürsün oder Herrn Magerl: Haben Sie weitergehende Hinweise?

Herr Prof. Dr. Magerl (DGA): Es gibt keine echten Daten, wie häufig diese Formen HAE mit normalem C1-Inhibitor sind. Insgesamt ist HAE eine seltene Erkrankung, und diese Formen mit normalem C1-Inhibitor sind noch einmal eine seltene Unterform. Wir betreuen hier an unserer Klinik über 200 Patienten mit HAE Typ I und Typ II, also mit C1-Inhibitor-Mangel, und wir haben um die 10 Patienten etwa mit HAE mit normalem C1-Inhibitor. Das ist eine sehr seltene Unterform, die allerdings deutlich häufiger vermutet wird, aber wirklich diagnostiziert wird sie sehr selten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Magerl. – Frau Aygören-Pürsün, möchten Sie ergänzen?

Frau PD Dr. Aygören-Pürsün (DGA): Ich kann mich dem nur anschließen. Das ist eine seltenere Untergruppe, die sich pathophysiologisch anders verhält. Der Anteil der HAE mit normalem C1-Inhibitor liegt derzeit um die 10 Prozent, eventuell etwas geringer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, haben Sie eine Nachfrage.

Frau Dr. Kunz: Nein, eine Nachfrage habe ich nicht. Ich habe weitere Fragen, würde aber erst einmal die anderen zu Wort kommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann nehme ich Herrn Kranz, der sich schon länger gemeldet hat. Danach sind Sie wieder an der Reihe. Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte gerne auf die Frage von Frau Kunz und die Wahl mit dem Placebovergleich zurückkommen. Ich habe verstanden, die Zulassung hätte das so gefordert. Die Zulassung ist das eine, aber eine Datengenerierung, die für die Versorgung sinnvoll ist, ist das andere. Welche Therapieoptionen sollte man tatsächlich präferenziell einsetzen? Sie haben recht, Sie haben einen indirekten Vergleich vorgelegt, der diese Fragestellung adressiert. Aber mich treibt immer noch die Frage um: Warum haben Sie nicht zusätzlich zumindest einen dritten Therapiearm mit aktiver Behandlung in Ihrer Studie mitlaufen lassen? Dann hätten Sie sowohl die Fragestellung der Zulassung oder die Wünsche der Zulassungsbehörde als auch die der Nutzenbewertung adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Donatz.

Frau Dr. Donatz (CSL Behring): Ich kann nur wiederholen, was ich vorhin gesagt habe. Das war das globale Studienprogramm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist so entschieden worden. Sie haben es nicht entschieden und global ist es entschieden worden. Dass es für die Nutzenbewertung unbefriedigend ist, ist klar. Das nehmen wir zur Kenntnis. Dass aber gleichwohl das IQWiG einen bewertungsrelevanten Tatbestand auf der Basis der vorliegenden Daten gesehen hat, ist auch klar. Wir sind unzufrieden, aber es ist, wie es ist. Sie waren nicht dabei und hatten keinen Einfluss darauf. So fasse ich das einmal zusammen.

Frau Dr. Donatz (CSL Behring): Das trifft es, denke ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kranz noch einmal.

Herr Dr. Kranz: Ich habe eine weitere Frage an den pU. Sie haben sich im Dossier für Berotralstat als Komparator entschieden, obwohl auch zu anderen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell geeignete Daten für einen indirekten Vergleich vorliegen. Das zeigt sich auch daran, dass Sie dazu vor Kurzem die Ergebnisse einer entsprechenden Netzwerk-Metaanalyse veröffentlicht haben. Können Sie bitte kurz ausführen, warum Sie sich im Dossier ausschließlich für einen Vergleich mit Berotralstat entschieden haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Herr Jülich, bitte.

Herr Jülich (CSL Behring): Wir haben beim HAE drei Therapieoptionen, die jetzt als gleichermaßen zweckmäßig gesehen werden und in den HAE-Leitlinien als Erstlinientherapie infrage kommen. Die oberste Priorität für uns, für die Durchführung des Vergleichs war, dass wir den bestmöglichen Vergleich herstellen. Wir haben das für alle drei Optionen intensiv geprüft, und letztendlich ist aus unserer Sicht der indirekte Vergleich gegenüber dem Berotralstat sowohl aus methodischer als auch aus inhaltlicher Sicht der bestmögliche Vergleich, um eine robuste Aussage zur Quantifizierung des Zusatznutzens abzuleiten.

Ergänzend dazu ist bei den C1-Inhibitoren die Studiendauer nicht vergleichbar. Das heißt, hier gibt es deutliche Limitationen für die Durchführung eines indirekten Vergleiches. Insbesondere beim Lanadelumab haben wir die Herausforderung, dass verschiedene Dosierintervalle in den Studien getestet worden sind und gemäß Fachinformationen alle Patienten alle zwei Wochen mit dem Dosierintervall starten und dann je nach Krankheitskontrolle in Erwägung gezogen werden kann, das zu verlängern. Das ist in den Studien so eins zu eins nicht abgebildet. Das heißt, auch hier haben wir eine Limitation hinsichtlich der Aussage oder der Interpretierbarkeit der Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jülich. – Herr Kranz, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Kranz: Nein, das ist hinreichend erläutert. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, Sie sind wieder an der Reihe. Ich habe noch keine weiteren Fragen. Bitte schön.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ein Unterschied bei den drei Studien ist der Umgang mit den östrogenhaltigen Therapien. Uns interessiert, warum in der Studie VANGUARD bereits vor dem Screening stabil eingestellte Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Linhoff, bitte.

Herr Dr. Linhoff (CSL Behring): Östrogenhaltige Substanzen sind dafür bekannt, den Verlauf der HAE zu modulieren. Aus diesem Grund wurde die Einnahme von östrogenhaltigen Medikamenten von vornherein als Ausschlusskriterium definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Linhoff. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Uns hat gewundert, warum in der Berotralstat-Studie dieser Einfluss für die stabil eingestellten Patienten offensichtlich nicht als so relevant erachtet wurde. Es ist ein Unterschied in den beiden Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Linhoff, bitte.

Herr Dr. Linhoff (CSL Behring): Ich denke, entscheidend ist, dass die Patienten mit einem stabilen Status in die Studie eingeflossen sind. Deshalb ist im VANGUARD-Studienprogramm die Einnahme von vornherein ausgeschlossen worden. In der Studie mit dem Berotralstat war die Vorgabe, dass die Patienten stabil sein mussten. Im Verlauf der Studie durfte keine östrogenhaltige Medikation neu initiiert werden, sodass hier die Stabilität der Patienten entscheidend war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz noch einmal.

Frau Dr. Kunz: Das reicht mir dann. Ich habe eine Frage an die Kliniker, wenn ich die noch stellen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ein zweiter pharmazeutischer Unternehmer hat in den schriftlichen Stellungnahmen auf Unterschiede in den Placeboarmen zwischen den drei Studien hingewiesen. Es waren zum einen Unterschiede in der medianen Rate der Attacken zu Baseline, dann bezüglich der Vorgeschichte von laryngealen Attacken – es hatten deutlich mehr in den beiden APeX-Studien solche Attacken in der Vorgeschichte – und als drittes der Anteil der Patienten, die vor Studienbeginn eine vorherige Langzeitprophylaxe verwendet haben. Das war sehr deutlich. Das waren in APeX-Studien jeweils um die 70 Prozent und in der VANGUARD-Studie nur 28 Prozent. Unsere Frage ist: Kann man aus diesen Unterschieden etwas zum Schweregrad der Erkrankung der Patienten ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Frau Aygören-Pürsün, Herr Magerl, können Sie dazu etwas sagen? Ich nehme an, Sie kennen die Stellungnahmen der anderen pharmazeutischen Unternehmer nicht, aber Frau Kunz hat gerade die Zahlen genannt. Herr Magerl, bitte.

Herr Prof. Dr. Magerl (DGA): Nein, mir sind die Stellungnahmen der anderen pharmazeutischen Unternehmen im Moment nicht bekannt, und die Studien habe ich nicht mehr parat. Sie haben einige Zahlen genannt. Es gibt kein echtes Maß für die Schwere der Erkrankung. Wir können die Krankheitskontrolle messen, wir können die Lebensqualität messen, und wir können die Krankheitsaktivität messen. Aber eine echte Schwere der Erkrankung ist zu subjektiv. Natürlich kann man davon ausgehen, dass Patienten mit vielen laryngealen Attacken schwerer betroffen sind als welche mit weniger. Ich sehe aber hier keine starke Einschränkung der Vergleichbarkeit. Es sind über alles hinweg insgesamt recht kleine Patientenzahlen im Vergleich zu anderen Studien mit häufigeren Indikationen, sodass es, glaube ich, vorkommen kann, dass es zu Ungleichgewichten kommt. Auch durch die Randomisierung kann es zu Ungleichgewichten kommen, die bei den Patientenzahlen einfach zu akzeptieren sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Magerl. – Frau Aygören-Pürsün, haben Sie Ergänzungen?

Frau PD Dr. Aygören-Pürsün (DGA): Ich schließe mich dem vollumfänglich an. Ich möchte noch als Beispiel hinzufügen, dass das einmalige Auftreten von Larynx-Attacken für weitere Larynx-Attacken nicht prädiktiv ist. Man mag das als klinisches Feature zur Kenntnis nehmen, aber ob es den Schweregrad vorhersagt, ist derzeit nicht gesichert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das ist sehr informativ. In diesem Kontext interessiert mich noch: Was auffällt, ist dieser große Unterschied bezüglich der Vortherapien. In den Berotralstat-

Studien hatten um die 70 Prozent der Patienten schon eine Langzeitprophylaxe erhalten. In der VANGUARD-Studie waren das, soweit man das den Angaben aus dem Dossier entnehmen kann, 28 Prozent. Kann man daraus etwas ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Aygören-Pürsün, Herr Magerl?

Frau PD Dr. Aygören-Pürsün (DGA): Ich glaube, da wäre ein Blick auf die Herkunft der Patienten interessant. In den USA ist der Langzeitprophylaxe-Anteil deutlich höher. Da sind auch noch viele ältere Langzeitprophylaxeformen in Anwendung, sodass generell der Langzeitprophylaxe-Anteil höher ist als in Europa. Ich weiß nicht genau auswendig, wie die beiden Studien in der Beziehung vergleichbar sind. Aber so etwas könnte zum Beispiel eine Rolle spielen.

Herr Prof. Dr. Magerl (DGA): Zwischen den Studien liegen auch einige Jahre, in denen sich die Therapielandschaft verändert hat. Vielleicht spiegelt sich das auch darin wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Magerl. – Herr Jülich, vom pU, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Jülich (CSL Behring): Ich wollte darauf hinweisen, dass letztendlich alle Patienten mit einer Langzeittherapie in Studien vorbehandelt waren. Da gibt es keinen Unterschied. Was sich unterscheidet, ist letztendlich die Dokumentation über den Zeitraum vor Screening der Patienten. Hier gibt es Unterschiede bei den Patienten. Das hat aus unserer Sicht aber keinen Einfluss auf die Behandlung. Wichtig ist, dass die Patienten direkt vor dem Screening stabil auf eine Langzeitprophylaxe eingestellt waren. Das war bei allen Patienten in allen Studien der Fall. Daher sehen wir hier keinen Unterschied oder keine Unsicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das war ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Es gibt keine mehr. Ich gebe Ihnen, Frau Donatz, ich vermute Sie machen das noch einmal, die Möglichkeit, uns eine Zusammenfassung oder ein Schlusswort aus Ihrer Sicht zu Gehör zu bringen.

Frau Dr. Donatz (CSL Behring): Das mache ich gerne. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben gehört, dass die vorgelegten Daten im adjustierten indirekten Vergleich valide sind und dass es weiterhin einen hohen medizinischen Bedarf zur Behandlung von HAE gibt. Garadacimab kann dazu beitragen, diesen Bedarf zu decken, indem die Anzahl der HAE-Attacken bei Patienten deutlich reduziert wird und fast zwei Drittel der Patienten sogar keine Attacken mehr erleiden. Im indirekten Vergleich zeigt Garadacimab deutliche Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zusammenfassend einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die beiden Kliniker, die uns die Fragen beantwortet haben. Wir werden das diskutieren, was heute in Ergänzung zum Dossier und zur Dossierbewertung vorgetragen worden ist. Ich schließe damit diese Anhörung, verabschiede mich von denjenigen, die uns verlassen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-042 Garadacimab

Stand: April 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Garadacimab
routinemäßige Prophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems (ab 12 Jahren)**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet:

- Lanadelumab (neues Anwendungsgebiet; *laufendes Verfahren*)
- Berotralstat (Beschluss vom 02.12.2021)
- Lanadelumab (Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze; Beschluss vom 04.11.2021)
- Lanadelumab (Beschluss vom 01.08.2019, *aufgehoben*)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Garadacimab	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Garadacimab is indicated for the routine prophylaxis of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients 12 years of age and older.
C1-Esterase-Inhibitor B06AC01 Cinryze, Berinert	Behandlung und vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (2 Jahre und älter) mit hereditärem Angioödem (HAE). Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) mit schweren und wiederkehrenden Attacken eines hereditären Angioödems (HAE), bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen. [...] <i>[Cinryze, Stand FI: 09/2022]</i> Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE), Therapie und vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe des akuten Schubes <i>[Berinert 500/1500, Stand FI: 04/2022]</i> Berinert zur subkutanen Injektion wird zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel angewendet. <i>[Berinert 2000/3000, Stand FI: 04/2022]</i>
Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron	[...] Zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). <i>[Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten, Stand FI: 10/2022]</i>
Lanadelumab B06AC05 Takhzyro	TAKHZYRO wird bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet. <i>[Stand FI 11/2023]</i>
Berotrastat B06AC06 Orladeyo	Orladeyo wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE). <i>[Stand FI 12/2022]</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-042 (Garadacimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen	29
Anhang	30

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Bei Personen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation hereditäres Angioödem durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.02.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 93 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Beard N et al., 2022 [1].

Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks

Fragestellung

To assess the benefits and harms of interventions for the long-term prevention of HAE attacks in people with Type I, Type II or Type III HAE.

Methodik

Population:

- Children or adults with Type I, Type II or Type III HAE (HAE nC1-INH)

Intervention:

- avoralstat, berotralstat, subcutaneous C1-INH, plasma-derived C1-INH, nanofiltered C1-INH, recombinant human C1-INH, danazol, and lanadelumab

Komparator:

- placebo or any active comparator, or both.

Endpunkte:

Primary outcomes:

- HAE attacks (number of attacks per person, per population) and change in number of HAE attacks
- Mortality
- Serious adverse events, such as hepatic dysfunction, hepatic toxicity and deleterious changes in blood tests (e.g. glucose tolerance, thyroid hormones, lipids, lipoproteins)

Secondary outcomes:

- Quality of life (measured by any validated measure, such as Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL), HealthRelated Quality of Life Questionnaire for HAE (HAEQoL), 12-Item Short Form Health Survey (SF-12))
- Severity of breakthrough attacks as reported by individual studies
- Disability (measured by any validated measure, such as Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire). This includes any outcome that measures changes in the ability of people to attend and function well in the workplace and in recreational activities
- Adverse events, such as weight gain, mild psychological changes (irritability, nervousness, mood changes), increased body hair, gastrointestinal health, nausea, vomiting and flushing

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Vascular Specialised Register via the Cochrane Register of Studies (CRS-Web) (searched 3 August 2021);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 7) via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO);
- MEDLINE (Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily and Ovid MEDLINE) (1946 onwards) (searched 3 August 2021);

- Embase Ovid (from 1974 onwards) (searched 3 August 2021); • CINAHL EBSCO (from 1982 onwards) (searched 3 August 2021).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

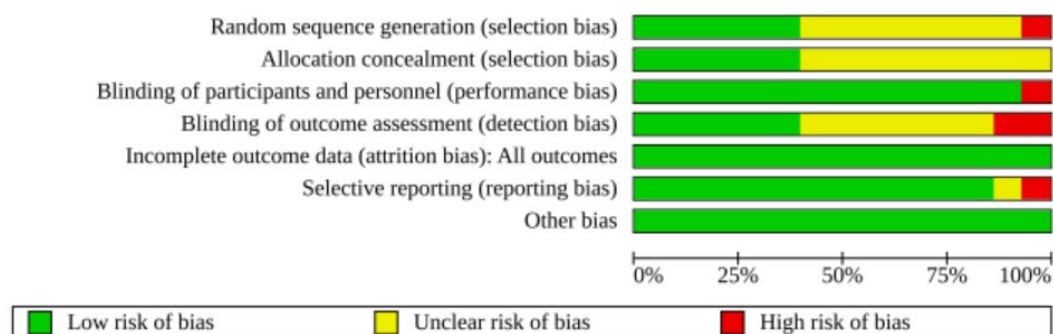
- 15 studies (912 participants)

Charakteristika der Population/Studien:

- children or adults with Type I, Type II or Type III HAE (HAE nC1-INH) who were treated for the prevention of HAE attacks.
- We defined Type I HAE as HAE caused by insufficient amounts of C1-INH; Type II HAE as HAE presenting with sufficient amounts of C1-INH, but subfunctional or non-functional C1-INH; and Type III HAE as HAE with normal C1-INH concentrations and function (US HAE Association 2018).
- If the justification for designating the type of HAE is not specifically given, we accepted the diagnosis stated by the study authors.

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Risk of hereditary angioedema attacks
 - Five studies comparing intervention with placebo reported on risk of HAE attacks (APeX-1; COMPACT; Gelfand 1976; OPuS-1; OPuS-2).
 - All interventions except avoralstat decreased the risk of HAE attacks; however, there were few studies for each drug.
 - At approved doses, C1-INH compared with placebo showed fewer HAE attacks than berotralstat (Analysis 1.2) (COMPACT).
 - The RR for C1-INH versus placebo was 0.29 (95% CI 0.16 to 0.50, 1 study, 85 participants; $P < 0.001$) and for berotralstat versus placebo was 0.63 (95% CI 0.39 to 1.00; 1 study, 37 participants; $P = 0.05$).
- Mortality
 - There were no deaths in any study; therefore analyses were not possible.

- Adverse events
 - including serious adverse events, did not occur at a rate higher than placebo.
 - However, serious adverse event data and other adverse event data were not available for danazol, which prevented us from drawing conclusions about the absolute or relative safety of this drug.
 - No deaths were reported in the included studies.
- Quality of life
 - The most common measure of quality of life for people with HAE is the Angioedema Quality of Life (AE-QoL) scale.
 - Meta-analysis of the studies that measured the AE-QoL revealed a clinically significant improvement in quality of life for three of the four drugs (avoralstat (OPuS-1; OPuS-2), berotralstat (APeX-1; APeX-2; APeX-J), and lanadelumab (HELP)).
 - Avoralstat reduced the AE-QoL by 6.78 points (95% CI –11.61 to –1.95; 2 studies, 117 participants). Berotralstat reduced the AE-QoL by an average of 15.28 points (95% CI –29.42 to –1.14; 3 studies, 130 participants), and lanadelumab reduced the AE-QoL by 14.91 points (95% CI –21.89 to –7.92, 1 study, 117 participants), more than twice the cut-off for clinical significance.
 - In the SAHARA trial, there was no clear difference with pdC1-INH in the first cross-over period (MD –3.49, 95% CI –10.86 to 3.88; 1 study, 60 participants), but in the second period there was an improvement in quality of life (MD –16.87, 95% CI –22.79 to –10.95; 1 study, 53 participants).
- Severity of breakthrough attacks Continuous outcomes
 - Only two studies reported severity of breakthrough attacks on a continuous scale (COMPACT; NCT01005888); both studies used C1INH as the intervention and placebo as the control.
 - The COMPACT trial reported breakthrough attack severity for 40 IU/kg and 60 IU/kg; both doses were superior to placebo, with reductions in severity of around 0.3 points on a 0 to 3 scale (representing no symptoms ('0'); mild symptoms ('1'); moderate symptoms ('2'); or severe symptoms ('3')).
 - NCT01005888 compared C1-INH-nf 1000 IU to placebo, and also showed a reduction in attack severity compared with placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available data suggest that berotralstat, C1-INH (subcutaneous, plasma-derived, nanofiltered and recombinant), danazol and lanadelumab are effective in lowering the risk or incidence (or both) of HAE attacks. In addition, C1-INH and lanadelumab decrease the severity of breakthrough attacks (data for other drugs were not available). Avoralstat, berotralstat, C1-INH (all forms) and lanadelumab increase quality of life and do not increase the risk of adverse events, including serious adverse events. It is possible that danazol, subcutaneous C1-INH and recombinant human C1-INH are more effective than berotralstat and lanadelumab in reducing the risk of breakthrough attacks, but the small number of studies and the small size of the studies means that the certainty of the evidence is low. This and the lack of head-to-head trials prevented us from drawing firm conclusions on the relative efficacy of the drugs.

Kommentare zum Review

Siehe Summary of Findings im Anhang. Im Anhang wurde auf die Studienergebnisse von Avoralstat und Danazol aufgrund der fehlenden Zulassung verzichtet.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

Maurer M et al., 2022 [3,4].

World Allergy Organization (WAO) in collaboration with the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—
The 2021 revision and update

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The goal of this guideline is to provide clinicians and their patients with guidance that will assist them in making rational decisions in the management of HAE, primarily HAE type 1 and type 2 (HAE-1/2).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der WAO/EAACI guideline 2017
- Repräsentatives Gremium;
- Finanzielle Interessenkonflikte dargelegt; Finanzierung der LL: „Funding and support of the development of this update and revision of the guideline came from WAO and EAACI. This revision and update of the guideline benefitted from the help and support of the GA2LEN/HAEi network of Angioedema Centers of Reference and Excellence (ACARE, <https://acare-network.com>)“;
- Systematische Suche der Literatur und Bewertung der Evidenz dargelegt; systematische Auswahl der Literatur: unklar
- Formaler Konsensusprozess dargelegt
- externes Begutachtungsverfahren: keine Angaben
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum

- For the update and revision of recommendations from the previous version of the guideline, a systematic search of the literature from 1 June 2016 was performed. For new and additional recommendations (recommendations 3, 11, 13, 16, 17, 19, and 25), as well as for pre-existing recommendations with a revised wording (recommendations 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 18, 21, 22, and 28), a complete search from 1 January 1985 was performed.
- literature search and evaluation process continued during the review process and manuscript development and was continuously updated until 19 July 2021.

LoE

TABLE 1 Evidence grades

- A. Randomized, double-blind clinical trial of high quality (eg, sample size calculation, flow chart of patient inclusion, intention-to-treat (ITT) analysis and sufficient sample size)
- B. Randomized clinical trial of lesser quality (eg, only single-blind, limited sample size: at least 15 patients per study arm)
- C. Comparative trial with severe methodological limitations (eg, not blinded, very small sample size and no randomization) or large retrospective observational study, large open-label-study, registry data
- D. Adapted from existing consensus document or statement based on expert opinion voting during consensus conference, evidence non A–C

GoR

The recommendations provided by this guideline use standardized wording, ie, “we recommend” or “we suggest”.

- “We recommend” reflects a strong recommendation, implying:
 - (1) that all or almost all informed people would make that choice,
 - (2) that less time is needed for health care providers to make decisions and more time is available for overcoming barriers to their implementation and adherence, and
 - (3) that, in most clinical situations, the recommendation may be adopted as policy.
- “We suggest” reflects a weak recommendation implying:
 - (1) that most informed people would make that choice, but a substantial number would not,
 - (2) that health care providers and patients will need to devote more time on the process of decision making as compared to strong recommendations, and
 - (3) that policy making may require the use of further resources. Importantly, this guideline acknowledges and aims to mitigate the disparity in healthcare resources for the management of HAE between countries.

Empfehlungen

7 On-demand treatment of HAE attacks

RECOMMENDATION 7

We **recommend** that attacks are treated with either intravenous C1 inhibitor, ecallantide or icatibant

96% agreement, evidence level A

7.1 On-demand treatment with C1 inhibitor

[...] The safety and tolerability of all available pdC1-INH are good, and few adverse events have been reported. The risk of allergic reactions is negligible. Modern pdC1-INH use has neither been associated with transmission of hepatitis B or C nor human immunodeficiency viruses.¹³⁹⁻¹⁴²

Ruconest (Pharming) is the only available recombinant human C1-INH (rhC1-INH). [...] RhC1-INH is indicated for on-demand treatment of all types of HAE attacks in adults and children (2 years or older).^{125,143} [...] Safety data from controlled and uncontrolled studies with rhC1-INH support a favorable safety profile. Transmission of human viruses is not a concern.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

7.2 On-demand treatment with the kallikrein inhibitor ecallantide

The kallikrein inhibitor ecallantide (Kalbitor; Takeda) is licensed only in the United States and a few Latin American countries for the on-demand treatment of all types of HAE attacks in HAE-1/2 patients aged 12 years and older.^{118,150} [...] The main safety concern is potentially serious hypersensitivity reactions, including

anaphylaxis, which was reported in 3% - 4% of treated patients. The drug, therefore, should only be administered by a health care professional with appropriate medical support to manage anaphylaxis.^{118,123,151,152}

7.3 On-demand treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant

[...] The safety and tolerability of icatibant are good, although transient local injection site reactions (erythema, wheal, pruritus and burning sensation) may occur. Allergic reactions have not been reported.^{121,157-159}

118. Takeda. Kalbitor prescribing information. 2020. https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Accessed August 16, 2021.

121. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-541.

123. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(6):523-529.

125. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):821-827 e814.

139. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):247-254.

140. Gröner A, Nowak T, Schäfer W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion*. 2012;52(10):2104-2112.

141. Simon TL, Kalina U, Laske R, Mycroft S, Widmer E, Roth NJ. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(2):99-107.

142. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AH, et al. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals*. 2007;35(3):173-181.

143. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):562-568.

147. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739-752.

148. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, et al. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: european open-label extension study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):929-935.

149. Riedl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor in the management of hereditary angioedema. *Clin Drug Investig*. 2015;35(7):407-417.

150. DyaxCorp. Withdrawal of Kalbitor at EMA. 2011.

151. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-531.

152. Craig TJ, Li HH, Riedl M, et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):206-212. e204.

157. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1497-1503.

158. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(6):779-788.

159. Farkas H, Kóhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):447-460.

LONG -TERM PROPHYLACTIC TREATMENT OF HAE

Plasma-derived C1-INH

RECOMMENDATION 15

We **recommend** the use of plasma-derived C1 inhibitor as first-line long-term prophylaxis

87% agreement, evidence level A

Plasma-derived C1-INH is currently a preferred LTP agent for the prevention of HAE attacks, and we recommend its use as first-line long-term prophylaxis (Recommendation 15).^{126,197,205,213–216} Approved product indications vary around the world. Dosing should be twice a week based upon the half-life of pdC1-INH. Dose and/or frequency may need adjustment for optimum efficacy.^{126,217–220}

Recent studies show that subcutaneous twice-weekly administration of pdC1-INH at a dose of 60 U per kilogram bodyweight provided very good and dose-dependent preventive effects on the occurrence of HAE attacks.²⁰⁵ The subcutaneous route may provide more convenient administration as well as maintain improved steady-state plasma concentrations of C1-INH compared to LTP with intravenous C1-INH, allowing for better symptom control.^{221–224}

Appropriate vaccination for hepatitis A and B should be generally considered for patients in regular/repeated administration of human plasma-derived products including C1 inhibitor.^{140,141} Routine prophylaxis with pdC1-INH has been shown to be safe and effective, and it improves quality of life in patients with relatively frequent HAE attacks compared with acute treatment of individual HAE attacks.^{210,222,223,225–227}

Thromboembolic events due to C1-INH concentrate use in HAE are rare, and patients who experience such events often have underlying thromboembolic risk factors (eg, implanted central venous catheters).^{228–233} There are no known interactions with other medicinal products. Tachyphylaxis seems rare with only one report of increasing doses required to prevent attacks when C1-INH concentrate is used regularly for prophylaxis.²³⁴

Lanadelumab

RECOMMENDATION 16

We **recommend** the use of lanadelumab as first-line long-term prophylaxis

89% agreement (strong recommendation), evidence level A

Lanadelumab is a subcutaneously injectable, fully human, antiactive plasma kallikrein monoclonal antibody (IgG1/ κ -light chain). It is a preferred LTP agent for the prevention of HAE attacks due to its efficacy and the fact it is administered subcutaneously. We, therefore, recommend the use of lanadelumab as first-line LTP (Recommendation 16).^{195,235–237}

It is typically administered as 300 mg every 2 weeks; however, a dosing interval of 300 mg every 4 weeks may be considered if a patient is well controlled (eg, attack free).^{196,238} It appears safe with the rate of adverse events not appreciably higher among patients who received lanadelumab than among those who received placebo.^{195,204}

Berotrastat

RECOMMENDATION 17

We **recommend** the use of berotrastat as first-line long-term prophylaxis

81% agreement, evidence level A

Berotrastat is a plasma kallikrein inhibitor that binds to plasma kallikrein and inhibits its proteolytic activity. It is a preferred LTP agent for the prevention of HAE attacks due to its efficacy and the fact it is an oral medication (Recommendation 17).^{206,239,240} It is typically administered as 150 mg orally with food with dose reductions to 110 mg in some regions where it is licensed based on if there is hepatic impairment, use of P-glycoprotein or BCRP inhibitors (drug interactions) or patients experience gastrointestinal symptoms on the 150-mg dose.²⁴¹ Berotrastat appears safe, with the most common side effects being gastrointestinal reactions, including abdominal pain, vomiting, and diarrhea, which occurred more frequently in patients receiving 150 versus 110 mg or placebo.²⁴⁰ These reactions generally occurred early after initiation of treatment with Berotrastat, became less frequent with time and typically self-resolved.^{242,243}

Summary: plasma-derived C1-INH, lanadelumab and berotrastat

Taken together, this guideline recommends any of the three medications for the first-line long-term prophylactic treatment of patients with HAE-1/2, ie, plasma-derived C1-INH, lanadelumab and berotrastat, based on the results of randomized controlled clinical trials.^{126,205,235,240} Where all three first-line LTP medications are available, the choice of which one to use should be made by shared decision

making.²⁴⁴ This guideline encourages studies that compare the efficacy and safety of first-line LTP medications and the identification of predictors of treatment responses. Currently, there is not enough evidence to recommend any of these three treatment options over each other. Where none of the three recommended first-line LTP treatments are available, efforts should aim to change this. Alternative options for LTP, in the absence of all three first-line LTP treatments, include the off-label use of intravenous recombinant C1-INH.²⁴⁵ Importantly, first-line LTP treatments should be initiated as approved. For lanadelumab, and to some extent for C1-INH, adapting the dose and/or treatment interval, after achieving complete response, can decrease treatment burden.^{196,219,220} Changes in the dose or the treatment intervals should be based on data obtained using patient-reported outcome measures. Poor control should prompt treatment optimization including consideration of switching LTP medication to improve efficacy.^{198,201,246,247}

Androgens

RECOMMENDATION 18

We recommend the use of androgens only as second-line long-term prophylaxis

89% agreement, evidence level C

Attenuated androgens have traditionally been used for long-term prophylaxis of HAE-1/2.^{248–252} Androgen derivatives have been demonstrated to be effective in HAE-1/2, and the oral administration facilitates their use.^{248,253} However, androgens must be regarded critically, especially in light of their adverse androgenic and anabolic effects, drug interactions, and contraindications. Side effects are numerous and involve most patients; in other words, the absence of side effects is exceptional.^{250,254} Side effects appear to be dose-related. Virilization is the most feared complication in women; menstrual disorders and even amenorrhea as well as diminished libido and hirsutism are also common,^{255–257} as are weight gain, headache, myalgia, depression, and acne. Androgens may lead to virilization of the female fetus and are, therefore, absolutely contraindicated during pregnancy.^{258,259} In children and adolescents, therapy with androgens may interfere with the natural growth and maturation process. In addition, androgens are subject to numerous contraindications and show interactions with many other drugs (eg, statins and antidepressants).^{211,260,261} Careful surveillance is imperative in long-term prophylaxis with androgens. In addition to clinical tests and examinations and questioning of the patient, semiannual blood and urine tests (standard urine test strip) are needed, and at least once a year, an ultrasound of the liver should be performed.^{211,260,262,263} Because of this, androgens should not be used as first-line LTP, and we recommend using them only as second-line long-term prophylactic treatment (Recommendation 18).^{252,264}

Long-term prophylaxis with antifibrinolytics

Antifibrinolytics such as tranexamic acid are not recommended for long-term prophylaxis.

Data for their efficacy are largely lacking, but some patients may find them helpful.^{270–274}

They are primarily used where first-line prophylactic treatment options are not available and androgens are contraindicated. The safety profile of antifibrinolytics is good. The most common side effect is gastrointestinal upset. Contraindications/ precautions include the presence of thrombophilia or increased thrombotic risk or acute thrombosis, eg, deep venous thrombosis and pulmonary embolism. The doses of tranexamic acid used range from 30 to 50 mg/kg body weight daily divided into two or three doses to a maximum of 6 g per day. Dose-ranging studies and comparisons with other prophylactic medications have not been performed.^{6,7,272,275,276}

10 | MANAGEMENT OF HAE- 1/2 IN CHILDREN

10.3 | Therapy of HAE in children

RECOMMENDATION 21 (evidence level A; 94% agreement)

- We recommend C1 inhibitor or icatibant be used for the treatment of attacks in children under the age of 12 94% agreement, evidence level A

Hintergrundinfos:

Like adults, all pediatric HAE-1/ 2 patients need to have a treatment action plan (see below) and on-demand therapy (Recommendation 21).^{143,214,307–309} C1-INH and icatibant are the only approved

on-demand treatments for children with HAE-1/ 2.^{116,117,119,120} Both are effective, well tolerated and show a good safety profile. For abdominal attacks, parenteral fluid replacement may be required as children are more susceptible to hypovolemia and dehydration, and extravasation into the peritoneal cavity and the intestinal lumen can be substantial. When C1-INH and icatibant are not available, SDP is preferred over FFP, but both are considered second-line treatment. Ecallantide is licensed for the use in adolescents in the United States.¹¹⁸

As in adults, preprocedural prophylaxis is recommended for medical, surgical, and dental procedures associated with any mechanical impact to the upper aerodigestive tract.^{165,166} Plasma- derived C1INH is the first- line preprocedural prophylactic option, and short courses of attenuated androgens should only be used second line, when C1- INH concentrate is not available. With either option, ondemand therapy should be available because short- term prophylaxis is not 100% effective.¹⁶⁸ The indications for long- term prophylaxis in adolescents are the same as in adults (see above). The preferred therapy in children younger than 12 years of age for long- term prophylaxis is pdC1- INH. The dosing interval and dose may need to be adjusted according to the individual response. When C1- INH concentrate is not available for long- term prophylaxis, antifibrinolytics (ie, tranexamic acid 20– 50 mg/kg) are preferred to androgens because of their better safety profile; however, efficacy is questioned by many, and data in support of its use are not available. Epsilon aminocaproic acid is less well tolerated than tranexamic acid. Androgens are not recommended for long- term prophylaxis in children and adolescents prior to Tanner Stage V. The administration of androgens requires careful safety monitoring. The continued need for regular prophylaxis with androgens and the dosing should be reviewed on a regular basis. Initial danazol dose for children is 2.5 mg/kg per day with subsequent adjustment, until symptom suppression or the maximum tolerated, or maximum recommended dose is reached, with a maximum single dose of 200 mg per day. Androgens result in masculinization and hypogonadism in boys and menstruation irregularities in girls. Unfavorable effects on behavior are possible. Reduction in ultimate body height may occur owing to the premature closure of epiphyseal growth plates.^{6,7,297– 299,310,311}

10.4 | Primary prevention and other management considerations in children with HAE

Es werden folgende Informationen bei Kindern/Jugendlichen zur Verfügung gestellt (Keine konkrete Empfehlung verabschiedet):

As in adults, most attacks in children with HAE- 1/2 occur without an obvious trigger.³¹² Infections seem to be more common triggers of attacks in childhood. Compulsory and recommended vaccinations for children are safe, and the prevention of infections (eg, throat infections) may reduce the frequency of attacks. Medicinal products that can cause edema as an adverse effect are less frequently used in children. Treatment with an ACE inhibitor is less often necessary during childhood. However, early initiation of oral estrogen- containing contraceptives is increasingly common, may trigger attacks and should be avoided. Hormonal contraception with progesterone- only pills may benefit many young women with HAE- 1/2.^{275,313,314} or at least should not increase attack frequency. Other triggers like strenuous physical activities involving mechanical trauma and emotional challenges (stress) are essential elements of childhood and adolescence.³¹⁵ Restrictions of suspected triggers should be individualized and sensibly applied, along with the use of prophylaxis where necessary, with the aim of avoiding any limitations in activities and lifestyle. The aim of HAE- 1/2 management at all ages is to normalize the lives of patients.^{297,316} Providing pediatric patients and their families with appropriate information is indispensable to support them to adopt a suitable lifestyle and to avoid complications. Educators, teachers, and health care personnel responsible for the child at day care or school should receive written information on the disease, with advice on the management of HAE attacks, including the urgency of treatment for airway attacks. C1- INH or icatibant for emergency use should be available at home, school, and travel including school field trips. An action plan is necessary, and the family and local hospital should have therapies available for emergency treatment, and this should be included in the treatment plan. All HAE patients have a potential for receiving human blood products. Vaccinations for hepatitis A and B are recommended by many experts.^{295,297} All patients should be considered to receive influenza vaccine and other routine vaccinations.

Referenzen für die Therapy of HAE in children (RECOMMENDATION 21):

143. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):562-568.
214. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013;162(5):1017–1022. e1011-1012.
307. Farkas H, Reshef A, Aberer W, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1671-1678. e1672.
308. Lumry W, Soteres D, Gower R, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(7):674-680.
309. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):909-911.
116. Shire. Cinryze prescribing information. 2021. http://pi.shire.com/PI/PDFs/Cinryze_USA_ENG.pdf. Accessed August 16, 2021.
117. CSL Behring. Berinert 500 prescribing information. 2021. [http:// cslbe hring.vo.llnwd.net/o33/u/centr al/PI/US/Beriner t/EN/Beriner t-Presc ribin g-Information.pdf](http://cslbehring.vo.llnwd.net/o33/u/central/PI/US/Beriner t/EN/Beriner t-Presc ribin g-Information.pdf). Accessed August 16, 2021.
118. Takeda. Kalbitor prescribing information. 2020. https://www.shire.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Accessed August 16, 2021.
119. PharmingGroup. Ruconest prescribing information. 2020. [https:// www.rucon est.com/wp-conte nt/uploa ds/Rucon est_PI_Apr20 20.pdf](https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/Ruconest_PI_Apr2020.pdf). Accessed August 16, 2021.
120. Takeda. Prescribing information icatibant. 2021. [https://www. shire conte nt.com/PI/PDFs/Firaz yr_USA_ENG.pdf](https://www.shire.com/PI/PDFs/Firazyr_USA_ENG.pdf). Accessed August 16, 2021
297. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-313.
298. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20160575.
299. Wahn V, Aberer W, Aygoren-Pursun E, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents -A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(8):974-989.
310. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Fust G. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):579-582. e571-572.
311. Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents-a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1339-1348.

Betschel S et al., 2019 [2].**The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline****Fragestellung**

The objective of this guideline is to provide evidence-based recommendations for the management of patients in Canada and internationally with HAE-1, HAE-2, and HAE nC1-INH. This includes the treatment of attacks, STP, LTP, and recommendations for self-administration, individualized therapy, QoL and comprehensive care.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse beschrieben; kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Keine Angaben zur Gültigkeit und Überprüfung der Aktualität

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search using Ovid MEDLINE on June 27, 2018 and November 4, 2018

LoE / GoR

- Criteria for determining Levels of Evidence and Strength of Recommendation were adapted from the GRADE system, and the process was based primarily on the Journal of Clinical Epidemiology's 2011–2013 series of articles describing the GRADE methodology.

EmpfehlungenAcute treatment of HAE-1 and HAE-2**Recommendation 3**

Effective therapy should be used for the acute treatment of attacks of angioedema to reduce duration and severity of attacks.

Level of Evidence: High (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

We emphasized the importance of healthcare professionals only using effective therapies supported by evidence, specifically not using non evidence-based therapies such as antihistamines, corticosteroids and epinephrine, which treat histamine-mediated angioedema. In addition to acute therapy, patients should discontinue and avoid any known triggers such as estrogen-containing oral contraceptives or replacement therapy, dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors, neprilysin inhibitors, and ACE inhibitors [39–46].

Recommendation 4

Intravenous pdC1-INH is an effective therapy for the acute treatment of attacks.

Level of Evidence: High (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Plasma-derived (pd) C1-INH is a human blood product. Treatment with pdC1-INH replaces the deficient protein in patients with HAE-1/2. It has been shown to effectively treat attacks of HAE-1/2 in adults and children [31], and is administered either by healthcare professionals or by patients and their caregivers who have been trained in its administration.

The recommended dose for acute treatment of attacks is derived from clinical trials. There have been no head to head trials comparing products so it cannot be concluded that they all have equivalent efficacy. The pdC1-INH products are safe and well tolerated when used as indicated, with no documented transmission of infectious agents.

Recommendation 5

Icatibant is an effective therapy for the acute treatment of attacks.

Level of Evidence: High (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Bradykinin is a key mediator in inducing angioedema through activation of the bradykinin B2 receptor [8]. Icatibant is a synthetic decapeptide and acts as a selective bradykinin B2 receptor competitive antagonist. It is administered as a single 30 mg subcutaneous (SC) injection. It is generally systemically well tolerated, although 97% of patients experience transient local pain, swelling, and erythema at the injection site.

Recommendation 6

Ecallantide is an effective therapy for the acute treatment of attacks.

Level of Evidence: High (96.77% Agree, 3.23% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (96.77% Agree, 3.23% Disagree)

Clinical considerations

Plasma kallikrein generates bradykinin through cleavage of high-molecular-weight kininogen [8, 47, 48]. Ecallantide is a 60-amino acid recombinant protein that selectively and reversibly inhibits kallikrein. It is administered as three 10 mg SC injections for a total dose of 30 mg [49]. It has been shown to effectively treat attacks in adolescent and adult patients with HAE-1/2 [35]. Hypersensitivity reactions have been described with this agent in 5% of administrations, of which approximately 50% were possible anaphylactic reactions. It should only be administered by a healthcare practitioner in a location where anaphylaxis can be appropriately managed.

Recommendation 7

Intravenous rhC1-INH is an effective therapy for the acute treatment of attacks.

Level of Evidence: High (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Recombinant human (rh) C1-INH (conestat- α) is generated in the mammary glands of transgenic rabbits, and is identical to pdC1-INH except for the degree of protein glycosylation [50]. This difference in glycosylation results in shorter plasma mean half-life of the recombinant product [51, 52], however the effect this has on physiologic activity is not known [53]. It has been shown to effectively treat attacks in children 13 years of age and older and adults with HAE-1/2 [37]. Because of an isolated anaphylactic reaction after administration of rhC1-INH to a rabbit-allergic person, those known or suspected of having a rabbit allergy should not receive rhC1-INH.

Recommendation 8

Attenuated androgens should not be used for the acute treatment of attacks.

Level of Evidence: Low (96.97% Agree, 3.03% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (96.97% Agree, 3.03% Disagree)

Recommendation 9

Tranexamic acid should not be used for the acute treatment of attacks.

Level of Evidence: Low (96.97% Agree, 3.03% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (96.97% Agree, 3.03% Disagree)

Clinical considerations

Attenuated androgens such as the 17 α -alkylated anabolic androgen danazol and anti-fibrinolytic drugs such as tranexamic acid have not been shown to be efficacious in the acute treatment of attacks of HAE-1/2. Given the lack of evidence for these agents in the acute treatment of HAE, we strongly agreed that they should not be used for the treatment of acute HAE attacks.

Recommendation 10

Frozen plasma could be used for the acute treatment of attacks if other recommended therapies are not available.

Level of Evidence: Low (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Frozen plasma (FP) is a blood product, which contains C1-INH in association with other plasma proteins. FP is not as safe as solvent detergent plasma (SDP) with respect to pathogen inactivation, and the level of evidence that FP is effective in the acute treatment of attacks of HAE-1/2 is low. It also contains potential substrates for the generation of additional bradykinin and in theory could worsen attacks of angioedema. There may be a significant delay in getting FP and/or SDP in a timely manner—in some cases up to 24 h.

Therefore, we felt strongly that frozen plasma products, although potentially beneficial, should only be used if other recommended therapies are not available, and that every effort should be made to ensure timely and appropriate therapy for HAE attacks [54, 55]. A decision to use FP will depend on local and patient factors and will require risk/benefit assessment of the respective merits of local FP treatment versus symptomatic relief only. Thus the threshold for treating when only FP is available would usually be limited to life-threatening or severely painful attacks.

Recommendation 11

Attacks should be treated early to reduce morbidity and mortality.

Level of Evidence (morbidity): Moderate (100% Agree)

Level of Evidence (mortality): Consensus (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Early treatment leads to more rapid symptom resolution. Observational studies have suggested that early treatment can be efficacious in reducing the duration of an HAE attack in some patients [56–62]. Therefore, despite the absence of a high level of evidence, we strongly endorsed early treatment in an attempt to reduce morbidity and likely mortality. Interestingly, early treatment with C1-INH might also reduce the overall severity of an attack in addition to reducing the time to symptom relief [63]. Because of the potential barriers in accessing therapy in a timely manner, patients should be trained on how to self-administer therapies appropriate for the acute treatment of HAE attacks. If patients are not able to self-administer, efforts should be made to ensure that this therapy is made available to them without a significant delay.

Recommendation 12

All attacks of angioedema involving the upper airway are medical emergencies and must be treated immediately.

Level of Evidence: Low (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Attacks of HAE are unpredictable and potentially life threatening. Mortality due to laryngeal angioedema is well recognized [1]. All attacks of laryngeal angioedema should be considered medical emergencies, and therapies that have been shown to be effective in the treatment of HAE should be readily available and given immediately. It is also recommended that all patients with laryngeal edema, even following self-therapy, be assessed in the emergency department in the event that the angioedema does not respond to therapy and expertise in airway management is required [64].

Acute treatment of HAE in paediatric patients

Recommendation 14

All paediatric patients diagnosed with HAE should have access to acute treatment, including those that are symptom free.

Level of Evidence: Consensus (94.59% Agree, 5.41% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (94.59% Agree, 5.41% Disagree)

Clinical considerations

Symptom-free is in reference to those patients who have been diagnosed with inherited C1-inhibitor deficiency, but who have yet to demonstrate any symptoms of the disease. Due to the risks associated with the disease, all diagnosed patients should have ready access to acute treatment either on site or at a

nearby medical facility. The following are drug-specific recommendations for the acute treatment of HAE attacks in paediatric patients.

Recommendation 15

Intravenous pdC1-INH is an effective therapy for the acute treatment of HAE-1/2 attacks in paediatric patients.

Level of Evidence: Moderate (85.29% Agree, 11.76% Disagree, 2.94% Abstain)

Strength of Recommendation: Strong (94.87% Agree, 2.56% Disagree, 2.56% Abstain)

Clinical considerations

When children are treated with pdC1-INH for HAE attacks, responses are consistent with that of adults [83]. Studies have demonstrated that the intervention is safe and well tolerated [31] in the paediatric population and effective in reducing time to symptom relief [32, 84, 85]. Also similar to adults, data suggest that early treatment with pdC1-INH leads to more rapid symptom resolution [59, 62]. Dosing for pdC1-INH is 20 units (U)/kg IV Berinert® (CSL) [31, 83, 86, 87], 500 U IV Cinryze® (Takeda) for children 10–25 kg, or 1000 U IV Cinryze® for children > 25 kg [88–90].

Recommendation 16

Icatibant is an effective therapy for the acute treatment of HAE-1/2 attacks in paediatric patients.

Level of Evidence: Consensus (97.3% Agree, 2.7% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (92.31% Agree, 2.56% Disagree, 5.13% Abstain)

Clinical considerations

Icatibant has been approved to treat patients ≥ 2 years of age in some countries [91]. Depending on the age of the patient, the single SC dose of 0.4 mg/kg (to a maximum dose of 30 mg) injected into the abdomen can be self-administered, or given by a caregiver particularly in children. It does not require intravenous access, which can be challenging in paediatric patients [91–93].

Recommendation 17

Intravenous rhC1-INH is an effective therapy for the acute treatment of HAE-1/2 attacks in paediatric patients.

Level of Evidence: Consensus (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (97.37% Agree, 2.63% Disagree)

Clinical considerations

Intravenous rhC1-INH is a recombinant form of C1-INH that has been studied in adolescents and adults for the acute treatment of HAE attacks [37]. Dosing is weight based, 50 U/kg (unless a patient is ≥ 84 kg, then the dose is 4200 U), and delivered intravenously [94].

Recommendation 18

Ecallantide is an effective therapy for the acute treatment of HAE-1/2 attacks in adolescent patients.

Level of Evidence: Consensus (97.44% Agree, 2.56% Abstain)

Strength of Recommendation: Strong (89.74% Agree, 2.56% Disagree, 7.69% Abstain)

Clinical considerations

Ecallantide has been studied and approved for use in adolescents ≥ 12 year of age in the USA based on data from 4 clinical studies [49, 95]. This small pooled data set showed efficacy in children as young as 10 years of age. Ecallantide is administered as 3 SC injections for a total of 30 mg [49], but cannot be self-administered.

1. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692–7.
8. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):195–209.
31. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801–8.
32. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion.* 1998;38(6):540–9.
35. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):416–22.
37. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):821–827.e14.
39. Belb  zier A, Hardy G, Marlu R, Defendi F, Perard CD, Boccon-Gibod I, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: three additional French families. *Allergy.* 2018;73(11):2237–9.
40. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy.* 2017;72(2):320–4.
41. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y, Pagnier A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema: type III hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2016;185(3):332–7.
42. Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, Barca MP, Manconi PE, Santacroce R, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: the importance of F12 gene screening. *Clin Immunol.* 2015;157(2):239–48.
43. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor induced angioedema—an overlooked adverse drug reaction? *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(4):327–33.
44. Shi V, Senni M, Streefkerk H, Modgill V, Zhou W, Kaplan A. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study. *Int J Cardiol.* 2018;264:118–23.
45. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1209.e8–1216.e8.
46. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy.* 2018;73(11):2244–7.
47. Donaldson VH, Rosen FS, Bing DH. Kinin generation in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.) plasma. *Adv Exp Med Biol.* 1983;156:183–91.
48. Horn PT, Li HH, Pullman WE. Hypersensitivity reactions following ecallantide treatment for acute attacks of HAE. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):AB163.
49. Kalbitor PI March 2015.pdf. https://www.shire.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Accessed 23 Mar 2019.
50. Longhurst H. Rhucin, a recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and cerebral ischemia. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9(3):310–23.
51. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Hentig NV, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion.* 2010;50(2):354–60.
52. van Doorn MBA, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):876–83.
53. Hack CE, Relan A, van Amersfoort ES, Cicardi M. Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Allergy.* 2012;67(1):123–30.
54. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract.* 2005;59(5):594–9.
55. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy.* 2007;98:6.

56. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion*. 2005;45(11):1774–84.
57. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke H-O, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(3):211–5.
58. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion*. 2009;49(9):1987–95.
59. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema: hOME THERAPY WITH C1-INHIBITOR. *Transfusion*. 2012;52(1):100–7.
60. Maurer M, Parish LC. The dermatology view of hereditary angioedema: practical diagnostic and management considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):133–41.
61. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, et al. Per-Attack Reporting of Prodromal Symptoms Concurrent with C1-Inhibitor Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *Adv Therapy*. 2012;29(10):913–22.
62. Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):49–53.
63. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack C. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):904–8.
64. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014;21(4):469–84.
83. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):54–60.
84. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):909–911.e5.
85. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to c1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*. 2013;162(5):1017–1022.e2.
86. Berinert-Product-Monograph.pdf. <http://labeling.cslbehrling.ca/PM/CA/Berinert/EN/Berinert-Product-Monograph.pdf>. Accessed 23 Mar 2019.
87. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011;66(12):1604–11.
88. Matkowski C. Cinryze Product Monograph August 2015 :26.
89. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300–13.
90. Lumry W, Soteres D, Gower R, Jacobson KW, Li HH, Chen H, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):674–80.
91. European Medicines Agency. Firazyr® European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firazyr>. Accessed 10 Apr 2019.
92. Firazyr PI Dec 2015.pdf. http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Firazyr_USA_ENG.pdf. Accessed 23 Mar 2019.
93. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160575.
94. Ruconest PI March 2018.pdf. <https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/RUCONEST-Updated-Patient-PI-4.10.18.pdf>. Accessed 23 Mar 2019.
95. MacGinnitie AJ, Davis-Lorton M, Stolz LE, Tachdjian R. Use of ecallantide in pediatric hereditary angioedema. *Pediatrics*. 2013;132(2):e490–7.

Empfehlungen zur Langzeitprophylaxe für HAE-1 und HAE-2

Recommendation 26 (Empfehlungsgrad: siehe Kasten)

Recommendation 26

pdC1-INH is an effective therapy for long-term prophylaxis in patients with HAE-1/2.

Level of Evidence: High (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Controlled clinical trials have demonstrated that both IV and SC pdC1-INH used for prophylaxis in HAE-1/2 reduces the number, duration, and severity of attacks of angioedema [36, 38, 114]. C1-inhibitor prophylaxis has traditionally been given intravenously [38]. More recent trials have shown higher levels of efficacy when C1-inhibitor is given as a higher dose subcutaneously. The subcutaneous route also reduces the inconvenience and medicalization associated with the intravenous route, and avoids hazards of repeated venipuncture and indwelling catheters [115], further improving QoL [116]. However, direct comparison between the IV and SC routes has not been subject to formal trial.

Recommendation 27 (Empfehlungsgrad: siehe Kasten)

Recommendation 27

Lanadelumab is an effective therapy for long-term prophylaxis in patients with HAE-1/2.

Level of Evidence: High (95% Agree, 5% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (92.5% Agree, 5% Disagree, 2.5% Abstain)

Clinical considerations

Lanadelumab is a subcutaneously injectable, fully humanized, anti-active plasma kallikrein monoclonal antibody (IgG1/κ-light chain). It is administered as 300 mg every 2 weeks, however a dosing interval of 300 mg every 4 weeks may be considered if a patient is well controlled (e.g., attack free) for more than 6 months [110].

Recommendation 28 (Empfehlungsgrad: siehe Kasten)

Recommendation 28

Subcutaneous C1-INH or lanadelumab should be used as first-line for long-term prophylaxis.

Level of Evidence: Consensus (90% Agree, 10% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (97.37% Agree, 2.63% Disagree)

Clinical considerations

Although there have not been any head-to-head comparisons of long-term prophylactic agents, hence a consensus level of evidence for efficacy, we strongly agreed that either subcutaneous pdC1-INH or lanadelumab are appropriate as first-line LTP.

Recommendation 29 und 30 (Empfehlungsgrad: siehe Kasten)

Recommendation 29

Attenuated androgens and anti-fibrinolytics should not be used as first-line prophylaxis in patients with HAE-1/2.

Level of Evidence: Consensus (89.47% Agree, 7.89% Disagree, 2.63% Abstain)

Strength of Recommendation: Strong (88.89% Agree, 5.56% Disagree, 5.56% Abstain)

Recommendation 30

Attenuated androgens are an effective therapy for long-term prophylaxis in some patients.

Level of Evidence: Moderate (90.32% Agree, 9.68% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (90.32% Agree, 9.68% Disagree)

Clinical considerations

Considerations when deciding to start prophylaxis are discussed below, in “Approach to individualized therapy” section. The decision to start LTP should be based on the efficacy of the therapy, its side effects and safety profile, and the patient’s preference. Although androgens and anti-fibrinolytics are not recommended as first line, these agents may be considered for LTP in those patients who have already obtained benefit from their use or who have difficulty obtaining first-line options. It should not be necessary for patients to fail other long-term prophylaxis therapies, such as androgens and anti-fibrinolytics, before using pdC1-INH or lanadelumab.

Controlled trials and observational studies have demonstrated that treatment with 17 α -alkylated anabolic androgens, such as danazol, reduces the frequency and severity of HAE attacks [117–122]. Although one of the trials was a randomized controlled trial, the level of evidence for the trial was not considered high as there were insufficient details on funding, sequence generation, and outcome reporting [120]. Historically, many patients have been controlled with androgen therapy and their use in some patients may be acceptable provided that the lowest effective dose is used to achieve efficacy and minimize adverse events. Expert opinion suggests the optimal dose for danazol, to minimize adverse events, is ≤ 200 mg/day [9, 98].

Androgens can affect serum lipid levels, can be hepatotoxic resulting in hepatitis, and have been associated with hepatocellular adenoma and, in very rare cases, carcinoma [118, 123, 124]. It is recommended that all patients on androgen therapy be monitored for hypertension and have a complete blood count, liver enzymes, urinalysis, serum α -fetoprotein, creatine phosphokinase and lipid profile performed every 6 months, and an annual liver ultrasound [17].

Virilising effects of androgen therapy can occur and include menstrual irregularities, masculinization, irreversible voice alteration, and hirsutism. Psychological side effects include emotional irritability and lability, aggressive behaviour and depression. Androgens interact with several medications. They are contraindicated in pregnancy and lactation, before puberty, and in patients with androgen-dependent malignancy and hepatitis [123, 124]. Patients need to be made aware of these side effects when considering and while on androgen therapy, and physicians should carefully consider the risks and benefits for the particular patient.

There is a moderate level of evidence showing the benefit of the anti-fibrinolytic agent tranexamic acid as an LTP agent. This benefit was demonstrated in a randomized placebo-controlled trial with 18 subjects ≥ 12 years taking 1 g of tranexamic acid three times a day [125], and a double-blind crossover study of ϵ -aminocaproic acid in 9 patients aged 7 to 40

years [126]. These data suggested that anti-fibrinolytic agents could be useful for LTP for HAE-1/2. However, their role in current LTP was felt to be justified only in certain patient groups due to the lack of efficacy and the potential side effects at the dosage studied. The recommended dosage for tranexamic acid is 30–50 mg/kg daily divided in 2 or 3 doses to a maximum of 6 g per day.

Langzeitprophylaxe in pädiatrischen Patienten

Recommendation 34 (Empfehlungsgrad: siehe Kasten)

Recommendation 34

When long-term prophylaxis is indicated in paediatric patients, pdC1-INH is the treatment of choice.

Level of Evidence: Consensus (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (97.5% Agree, 2.5% Disagree)

Clinical considerations

The clinical studies assessing the use of prophylactic pdC1-INH in children have been of small sample size [84, 85, 131–134]. Pooled data from an RCT and its open-label extension study demonstrated that pdC1-INH was effective and well tolerated for routine prophylaxis in children with HAE. Patients received IV infusions of pdC1-INH 1000 U (500 U for children ages 6 to 11) or placebo every 3 to 4 days. During the placebo-controlled pivotal trial, pdC1-INH reduced the number of angioedema attacks by nearly twofold ($n = 4$). During the open-label extension, pdC1-INH significantly decreased the pre-enrolment median monthly attack rate ($n = 23$). Adverse events during the studies were minimal (1 patient with pyrexia in the pivotal trial, and 1 patient with headache and nausea and another with infusion-site erythema considered related to pdC1-INH in the openlabel extension) [85]. Lanadelumab and SC pdC1-INH are indicated for routine prevention of recurrent attacks of HAE in **patients aged 12 years and older** (see Table 3).

Recommendation 35 (Empfehlungsgrad: siehe Kasten)

Recommendation 35

Androgens should not be used for long-term prophylaxis in paediatric patients.

Level of Evidence: Moderate (87.18% Agree, 7.69% Disagree, 5.13% Abstain)

Strength of Recommendation: Strong (84.62% Agree, 12.82% Disagree, 2.56% Abstain)

Clinical considerations

Androgens are known to cause premature closure of the epiphyses [135, 136], among other significant side effects, and are therefore contraindicated as LTP in the paediatric population before Tanner stage 5. However due to their efficacy, as described above, and in the absence of other available options, androgens may be considered once patients have completed puberty. If androgen use is necessary, paediatric patients should start at the lowest effective dose. They should have regular monitoring for side effects.

Anti-fibrinolytics cannot be recommended for LTP in the paediatric population due to the lack of evidence. Where they have been studied in children, they have shown limited efficacy [133]. **Similar to adults, paediatric patients should not be required to fail other non-specific therapies, such as androgens or anti-fibrinolytics, before proceeding to more specific LTP agents.**

Referenzen aus Leitlinien

9. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>.
17. Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Org J.* 2012;5(12):182.
36. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1630–4.
38. Zuraw BL, Baker J, Cartwright WE, Patel P, Tanner D, Redhead J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513–22.
84. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):909–911.e5.
85. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to c1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013;162(5):1017–1022.e2.
98. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–16.
114. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–40.
115. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012;32(10):902–9.
116. Longhurst H, Bygum A. The humanistic, societal, and pharmacoeconomic burden of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230–9.
117. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153–61.
118. Cicardi M, Bergamaschini L, Hack E. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(4):6.
119. Füst G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(3):256–62.
120. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444–8.
121. Hosea SW. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med.* 1980;93(6):809.
122. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(3):181–7.
123. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):194–6.
124. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema—a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419–26.
125. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287(9):452–4.
126. Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child.* 1974;49(8):636–40.
131. Abinun M. Hereditary angio-oedema in children. *Lancet.* 1999;353(9171):2242.
132. Aygören-Pürsün E, Soteres D, Moldovan D, Christensen J, Van Leerberghe A, Hao J, et al. preventing hereditary angioedema attacks in children using Cinryze®: interim efficacy and safety phase 3 findings. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(2):114–9.
133. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):153–61.
134. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):941–7.
135. Fitness C on SM and. Adolescents and anabolic steroids: a subject review. *Pediatrics.* 1997;99(6):904–8.
136. Wu FCW. Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin Chem.* 1997;43(7):1289–92.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2024) am 07.02.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees
2	((C1 AND inhibitor*) OR "C1 INH" OR C1INH OR SERPING*) AND deficien*):ti,ab,kw
3	(hereditary OR congenital* OR inborn OR inherited OR familial):ti,ab,kw
4	(angioedema* OR (angio NEXT edema*) OR angiooedema* OR (angio NEXT oedema*) OR (angioneurotic NEXT edema*) OR (angioneurotic NEXT oedema*) OR (giant NEXT urticaria*) OR HAE OR (quincke* AND (edema* OR oedema*))) :ti,ab,kw
5	("HAE-C1-INH" OR "HAE-C1INH" OR "HAE-nC1-INH" OR "HAE-nC1INH" OR "HAE-nl-C1-INH" OR "HAE-nl-C1INH"):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR (#3 AND #4) OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Feb 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 07.02.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	angioedema, hereditary[mh]
2	((C1[tiab] AND inhibitor*[tiab]) OR C1-INH[tiab] OR C1INH[tiab] OR SERPING*[tiab]) AND deficien*[tiab]
3	hereditary[tiab] OR congenital*[tiab] OR inborn[tiab] OR inherited[tiab] OR familial[tiab]
4	angioedema*[tiab] OR "angio edema*" [tiab] OR angiooedema*[tiab] OR "angio oedema*" [tiab] OR "angioneurotic edema*" [tiab] OR "angioneurotic oedema*" [tiab] OR "giant urticaria*" [tiab] OR "HAE" [tiab] OR (quincke*[tiab] AND edema*[tiab]) OR (quincke*[tiab] AND oedema*[tiab])
5	HAE-C1-INH[tiab] OR HAE-C1INH[tiab] OR HAE-nC1-INH[tiab] OR HAE-nC1INH[tiab] OR HAE-nl-C1-INH[tiab] OR HAE-nl-C1INH[tiab]
6	#1 OR #2 OR (#3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews" [tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 07.02.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	angioedema[mh]
2	((C1[tiab] AND inhibitor*[tiab]) OR C1-INH[tiab] OR C1INH[tiab] OR SERPING*[tiab]) AND deficien*[tiab]
3	angioedema*[tiab] OR "angio edema*" [tiab] OR angioedema*[tiab] OR "angio oedema*" [tiab] OR "angioneurotic edema*" [tiab] OR "angioneurotic oedema*" [tiab] OR "giant urticaria*" [tiab] OR "HAE" [tiab] OR (quincke*[tiab] AND edema*[tiab]) OR (quincke*[tiab] AND oedema*[tiab])
4	HAE-C1-INH[tiab] OR HAE-C1INH[tiab] OR HAE-nC1-INH[tiab] OR HAE-nC1INH[tiab] OR HAE-nl-C1-INH[tiab] OR HAE-nl-C1INH[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.02.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K.** Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2022(11):Cd013403. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013403.pub2>.
2. **Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al.** The international/Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 2019;15:72.
3. **Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al.** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. Allergy 2022;77(7):1961-1990.
4. **Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al.** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. World Allergy Organ J 2022;15(3):100627.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Beard N et al., 2022 [1]. Summary of findings

Summary of findings 2. Berotralstat compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

Berotralstat compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: berotralstat

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with berotralstat				

Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		RR 0.63 (0.39 to 1.00)	37 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	910 per 1000	573 per 1000 (355 to 910)				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	130 (3)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The number of HAE attacks per week ranged across control groups from 0.55 to 0.95	The number of HAE attacks per week in the intervention groups was 0.39 attacks lower (0.74 lower to 0.05 lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported.
	N/A	N/A				
Serious adverse events (during follow-up)	Study population		RR 0.77 (0.02 to 24.03)	128 (3)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	45 per 1000	35 per 1000 (1 to 1000)				
Quality of life Angioedema Quality of Life scale (lower score is better) (during follow-up)	Study population		—	130 (3)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^b	—
	The mean change in quality of life ranged across control groups from 3.18 points to -9.69 points	The mean change in quality of life in the intervention group was 15.28 points lower (29.42 lower to 1.14 lower)				
Disability Standardised mean difference (lower is better) (during follow-up)	Study population		—	50 (2)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The mean change in disability ranged across control groups from 1.51 to -1.95	The mean change in disability in the intervention groups was 1.01 units lower (1.62 lower to 0.40 lower)				
Adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.03 (0.88 to 1.22)	128 (3)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^b	—
	761 per 1000	784 per 1000 (670 to 1000)				

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HAE: hereditary angioedema; N/A: not applicable; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded two levels for imprecision.

^bDowngraded one level for imprecision.

Summary of findings 3. C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

C1-INH compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: C1-INH(SC)

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with C1-INH(SC)				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		RR 0.29 (0.16 to 0.50)	43 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	810 per 1000	24 per 1000 (0 to 162)				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	45 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The mean number of HAE attacks per week in the control group was 0.93	The mean number of HAE attacks per week in the intervention group was 0.81 lower (0.98 lower to 0.64 lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported
	N/A	N/A				
Serious adverse events (during follow-up)	Study population		RR 0.34 (0.01 to 8.14)	44 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^b	—
	23 per 1000	8 per 1000 (0 to 187)				

Quality of life standardised mean difference (lower is better) (during follow-up)	Study population		—	36	⊕⊕⊕⊕	—
	The mean change in quality of life in the control group was -0.87 units	The mean change in quality of life in the intervention groups was 0.29 units lower (0.76 lower to 0.18 higher)		(1)	Low^a	
Disability (any validated scale) (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.03 (0.84 to 1.27)	44	⊕⊕⊕⊕	—
	663 per 1000	683 per 1000 (557 to 842)		(1)	Moderate^c	

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

C1-INH(SC): subcutaneous C1 esterase inhibitor; **CI**: confidence interval; **HAE**: hereditary angioedema; **N/A**: not applicable; **RR**: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded two levels for imprecision.

^bDowngraded three levels for imprecision.

^cDowngraded one level for imprecision.

Summary of findings 4. Plasma-derived C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

pdC1-INH compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: pdC1-INH

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with pdC1-INH				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	71 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The number of HAE attacks per week in the control group was 0.9	The number of HAE attacks per week in the intervention group was 0.53 attacks lower (0.58 lower to 0.48 lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported
	N/A	N/A				
Serious adverse events (during follow-up)	Study population		RR 0.54 (0.09 to 3.10)	71 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^b	—
	53 per 1000	29 per 1000 (5 to 164)				
Quality of life Angioedema Quality of Life Score (lower score is better) (during follow-up)	Study population		—	31 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	The mean change in quality of life in the control group was -6.86	The mean change in quality of life in the intervention group was 3.49 points lower (10.86 lower to 3.88 higher)				
Disability (any validated scale) (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.05 (0.78 to 1.42)	71 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^a	—
	561 per 1000	589 per 1000 (438 to 797)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HAE: hereditary angioedema; N/A: not applicable; pdC1-INH: plasma-derived C1 esterase inhibitor; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded two levels for imprecision.

^bDowngraded three levels for imprecision.

Summary of findings 5. Nanofiltered C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

C1-INH-nf compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: C1-INH-nf

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with C1-INH-nf				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	22 {1}	⊕⊕⊕⊕ Very low^d	—
	The mean number of HAE attacks per week in the control group was 1.06	The mean number of HAE attacks per week in the intervention group was 0.53 lower (0.78 lower to 0.28 attacks per week lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported.
	N/A	N/A				
Serious adverse events	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.

(during follow-up)	N/A	N/A				
Quality of life	Study population		—	16	⊕⊕⊕⊕	—
standardised mean difference				(1)	Very low^a	
(lower is better)	The mean change in quality of life in the control group was 4.85 units	The mean change in quality of life in the intervention group was 0.91 units lower (1.64 lower to 0.18 lower)				
(during follow-up)						
Disability	Study population		—	16	⊕⊕⊕⊕	—
standardised mean difference				(1)	Very low^a	
(lower is better)	The mean change in disability in the control group was -0.71	The mean change in disability in the intervention group was 0.84 units lower (1.57 lower to 0.12 lower)				
(during follow-up)						
Adverse events	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
(during follow-up)	N/A	N/A				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

C1-INH-nf: nanofiltered C1 esterase inhibitor; **CI**: confidence interval; **HAE**: hereditary angioedema; **N/A**: not applicable; **RR**: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded three levels for imprecision.

Summary of findings 6. Recombinant human C1 esterase inhibitor compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

rhC1-INH compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: rhC1-INH

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with rhC1-INH				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	32 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^a	—
	The number of HAE attacks in the control group was 1.8 per week	The number of HAE attacks per week in the intervention groups was 0.92 attacks lower (1.31 lower to 0.53 lower)				
Mortality (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported.
	N/A	N/A				
Serious adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.50 (0.06 to 34.66)	29 (1)	⊕⊕⊕⊕ Very low^a	No events reported in the placebo group, 1 event reported in the rhC1-INH group.
	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)				
Quality of life standardised mean difference (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Disability (any validated scale) (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Adverse events (during follow-up)	Study population		RR 1.39 (0.71 to 2.70)	29 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	—
	286 per 1000	398 per 1000 (203 to 772)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HAE: hereditary angioedema; N/A: not applicable; rhC1-INH: recombinant human C1 esterase inhibitor; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded three levels for imprecision.

^bDowngraded two levels for imprecision.

Summary of findings 7. Lanadelumab compared with placebo or active control for preventing hereditary angioedema attacks

Lanadelumab compared with placebo or active control for preventing HAE attacks

Patient or population: children or adults with Types I or II HAE

Settings: outpatient setting

Intervention: lanadelumab

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with lanadelumab				
Risk of HAE attacks (during follow-up)	Study population		N/A	N/A	N/A	Outcome not reported.
	N/A	N/A				
Change in number of HAE attacks (per week)	Study population		—	83 (2)	 Low^a	—
	The number of HAE attacks per week ranged across control groups from 0.37 to 0.49	The number of HAE attacks per week in the intervention groups was 0.41 attacks lower (0.48 lower to 0.35 lower)				
Mortality	Study population		N/A	N/A	N/A	No deaths reported.

(during follow-up)	N/A	N/A				
Serious adverse events	Study population		RR 0.88 (0.08 to 10.39)	162		—
(during follow-up)	24 per 1000	73 per 1000 (7 to 765)		(2)	Low^d	
Quality of life	Study population		—	68		—
standardised mean difference (lower is better) (during follow-up)	The mean change in quality of life in the control group was -4.72 points	The mean change in quality of life in the intervention group was 0.91 units lower (1.43 lower to 0.40 lower)		(1)	Low^d	
Disability	Study population		—	64		—
Standardised mean difference (lower is better) (during follow-up)	The mean change in disability in the control group was -5.42	The mean change in disability in the intervention group was 1.38 units lower (1.94 lower to 0.82 lower)		(1)	Low^d	
Adverse events	Study population		RR 1.07 (0.77 to 1.47)	158		
(during follow-up)	1000 per 1000	840 per 1000 (710 to 980)		(2)	Low^d	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HAE: hereditary angioedema; N/A: not applicable; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^dDowngraded two levels for imprecision.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: **2024-B-042**

Verfasser	
Name der Institution	<i>Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), federführend</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA)</i>
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Prof. Dr. med. Bettina Wedi (federführend, DGAKI) Prof. Dr. med. Matthias Augustin (DDG) Prof. Dr. med. Alexander Nast (DDG) Prof. Dr. med. Christian Vogelberg (GPA)
Datum der Erstellung	21. März 2024

Indikation
„... wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Grundsätzlich kommen zwei verschiedene therapeutische Strategien beim hereditären Angioödem durch C1-INH-Mangel (HAE-C1-INH) zur Anwendung: Entweder werden die Attacken behandelt, sobald sie für den Patienten erkennbar sind (on-demand-Therapie, Bedarfstherapie) oder es wird eine Dauertherapie durchgeführt, deren Ziel die Vermeidung der Attacken ist (Prävention, Prophylaxe) (Bork et al. 2019, Leitlinie AWMF-Register-Nr. 061-029).
Zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren kommen in Frage:
1. Lanadelumab Lanadelumab ist ein voll humaner, monoklonaler Antikörper, der an Plasma-Kallikrein bindet und es hierdurch hemmt. Dadurch wird die Spaltung von HMWK inhibiert und damit auch die Freisetzung des vasoaktiven Bradykinins, das zur Ödembildung führt. In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 125 Patienten zeigte sich eine signifikante Attackenreduktion bei den mit Lanadelumab behandelten Patienten (Banerji, Riedl et al. 2018). Die Studie lief über 26 Wochen. Weitere Analysen zeigten, dass die Wirkung frühzeitig einsetzt und über die gesamte Studienzeit anhielt (Riedl, Maurer et al. 2020). Eine Open-Label-Studie mit Lanadelumab zeigte ähnliche Resultate (Banerji, Bernstein et al. 2022). In der Open-Label Extension über 132 Wochen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) sowie eine gute Krankheitskontrolle gemessen mit dem Angioedema Control Test (ACT) (C1 et al. 2023).

Lanadelumab wird subkutan appliziert. Die Dosierung beträgt 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen. Bei Attackenfreiheit kann eine Dosisreduktion auf 300 mg alle 4 Wochen Lanadelumab in Erwägung gezogen werden.

2. C1-INH-Konzentrat aus Plasma (intravenöse oder subkutane Therapie)

a) intravenöse Therapie

In einer randomisierten und kontrollierten cross-over-Studie (22 Patienten in 2 12-Wochen-Perioden) reduzierte das nanofiltrierte C1-INH-Konzentrat Cinryze® in einer Dosierung von 1000 IE zweimal wöchentlich die HAE-Attackenzahl von 12,7 auf 6,3. Die Schwere und Dauer der verbliebenen Attacken war signifikant geringer (Zuraw, Busse et al. 2010). Cinryze® wurde im Oktober 2008 für die Langzeitprophylaxe in den USA zugelassen und im Juni 2011 auch in Europa (Shire, UK). Seit 2017 ist Cinryze® auch für Kinder - ab dem 6. Lebensjahr - für die Prophylaxe des HAE-C1-INH in der EU zugelassen.

Die meisten Patienten, die eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat durchführen, injizieren sich das Medikament selbst oder erhalten es durch Angehörige bzw. durch Heimtherapie-Firmen. Patienten müssen für solch eine Therapie mit häufigen intravenösen Injektionen geeignet sein und geschult werden.

b) subkutane Prävention

Im Jahr 2017 wurde eine Studie mit subkutan applizierten C1-INH bei zur Prävention von HAE-Attacken publiziert (Longhurst, Cicardi et al. 2017). In einem Cross-over-Design erhielten die Patienten 40 oder 60 IU CSL830 (subkutan appliziertes volumenreduziertes C1-INH-Konzentrat) und Placebo zweimal pro Woche. Die Resultate zeigten eine hohe Attackenreduktion bei CSL830 gegenüber Placebo. Die Open-Label Extensionsstudie über bis zu 140 Wochen bestätigte die Ergebnisse (Craig et al. 2022). Ein großer Teil der Patientinnen und Patienten war während der Studie attackenfrei.

In den USA wurde CSL380 2017 unter dem Namen HAEGARDA zur Langzeitprophylaxe des HAE-C1-INH zugelassen. In Deutschland sind in Analogie hierzu „Berinert 2000 IE“ und „Berinert 3000 IE“ für die Prävention von HAE-Attacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-INH-Mangel zugelassen.

3. Berotralstat

Berotralstat ist ein neuartiger Plasma-Kallikrein-Inhibitor. Er bindet an Kallikrein und hemmt dessen proteolytische Aktivität und damit die Entwicklung von HAE-Attacken. Er ist für die routinemäßige Prophylaxe von Schwellungsattacken beim HAE in Deutschland zugelassen. Eine besondere Eigenschaft des Berotralstat ist die Wirksamkeit bei oraler Applikation. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie zeigte sich Berotralstat bei einmal-täglicher, oraler Gabe signifikant wirksam (Zuraw, Lumry et al. 2020). Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinale Symptome sowie Kopfschmerz. Die open-label Extension der Phase 2 zeigte eine gute Verträglichkeit über 48 Wochen (Farkas H et al. 2021). Langzeitdaten der Phase 3 Studie über 96 Wochen zeigten signifikante Verbesserungen der Attackenraten, des on-demand-Medikamentenverbrauchs sowie der Lebensqualität. 93% waren Attackenfrei (Kiani-Alikhan et al. 2024).

4. Gestagene

Gestagene können bei der Behandlung von Frauen mit einem HAE-C1-INH hilfreich sein. Eine Zulassung oder RCT-Studien hierzu gibt es nicht, jedoch Berichte über Therapieerfolge in Fallserien (Bouillet, Longhurst et al. 2008, Saule, Boccon-Gibod et al. 2013). Desogestrel ist eine „progesteron-only-pill“ (POP). Etwa zwei Drittel der Frauen berichteten unter Gestagen über eine Symptomverbesserung. Bei 7 Frauen kam es dagegen zu einer Verstärkung der HAE-C1-INH-

Symptomatik (Longhurst 2013). Die Dosierung entspricht derjenigen, wie sie bei Antikonception empfohlen wird. An Nebenwirkungen sind u.a. Gewichtszunahme und Zwischenblutungen möglich. Eine Progesterontherapie sollte nicht mit einer Androgentherapie oder Tranexamsäurebehandlung kombiniert werden. Der günstige Effekt einer Progesterontherapie ist allgemein deutlich geringer als der einer Prophylaxe mit Lanadelumab, C1-INH-Konzentrat oder mit abgeschwächten Androgenen.

4. Attenuierte Androgene

Seit 1976 werden abgeschwächte Androgenderivate für eine Langzeitprophylaxe eingesetzt, dementsprechend gibt es genügend Erfahrungen über Wirksamkeit und Sicherheit. Verwendet werden Danazol und Oxandrolon. Stanazolol ist nicht mehr verfügbar. Die Wirksamkeit der Androgene ist hoch. In einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit Danazol (600 mg pro Tag) versus Placebo an insgesamt 9 Patienten senkte Danazol die Attackenanzahl signifikant (2,2% versus 93,6%) (Gelfand, Sherins et al. 1976). Obwohl in dieser Studie alle Patienten an Gewicht zunahmten und alle 5 Frauen Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhoe (4 von 5) beschrieben, wurden die Nebenwirkungen als „minimal“ beschrieben. Allerdings wird eine so hohe Dosis Danazol heute nicht mehr empfohlen, verwendet werden maximal 200 mg pro Tag.

Eine nicht-randomisierte Studie untersuchte unerwünschte Ereignisse, die durch Langzeitprophylaxe mit den abgeschwächten Androgenen Danazol und Stanazolol verursacht wurden, und verglich diese unerwünschten Ereignisse mit den Raten bei Personen mit HAE, die keines der beiden Medikamente erhalten hatten (Cicardi et al. 1997). Die Teilnehmer hatten die abgeschwächten Androgene im Median 125,5 Monate lang eingenommen (Spanne: 22 bis 273 Monate). Es zeigte sich eine dosisabhängige Inzidenz von Menstruationsstörungen bei 50% der prämenopausalen Frauen und eine dosisabhängige Zunahme des Körpergewichts bei 28% aller Teilnehmer. Hypertonie war auch häufiger bei Personen, die Danazol einnahmen, als bei unbehandelten Kontrollen.

In einer 2008 publizierten Studie waren 46% der Patienten unter Danazol vollkommen erscheinungsfrei oder hatten 1 oder weniger Attacken pro Jahr (Bork, Bygum et al. 2008). Nicht alle Patienten sprechen auf eine Androgen-Behandlung an. Bei einem Teil der Patienten kann die Wirksamkeit nach einigen Jahren nachlassen (Fust, Farkas et al. 2011). Die möglichen Nebenwirkungen sind zahlreich und umfassen u.a. Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen und Virilisierung bei weiblichen Patienten sowie Hepatotoxizität, Depression, arterielle Hypertonie und hämorrhagische Zystitis bei langdauernder Anwendung. Vereinzelt sind Leberzelladenome aufgetreten, bei einigen wenigen Patienten auch Leberzellkarzinome. In einer Langzeit-Beobachtungsstudie waren nur 21 % der Danazol-Patienten frei von Nebenwirkungen und 30 von 118 Patienten beendeten die Danazol-Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen (Bork, Bygum et al. 2008).

Attenuierte Androgene sind in Deutschland nicht zugelassen, sie müssen über die internationale Apotheke bezogen werden. Es ist empfehlenswert, eine solche Behandlung - wenn überhaupt erwogen - in einem HAE-Behandlungszentrum durchführen zu lassen. Die Anzahl der mit Danazol behandelten Patienten ist in Deutschland wesentlich zurückgegangen.

5. Tranexamsäure

Zwei antifibrinolytische Agentien haben sich beim HAE-C1-INH als wirksam erwiesen, Epsilonaminocapronsäure (EACA) und Tranexamsäure. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit 16 g EACA täglich versus Placebo zeigte sich bei 4 Patienten eine signifikante Wirksamkeit der EACA (Frank, Sargent et al. 1972). In einer weiteren Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit Tranexamsäure zeigte sich bei den meisten Patienten eine deutliche Besserung des HAE-C1-INH durch Tranexamsäure (Sheffer, Austen et al. 1972). Seit 1972 wird Tranexamsäure zur Langzeitbehandlung des HAE-C1-INH eingesetzt (Blohme 1972), es ist besser verträglich als EACA. Die Wirksamkeit von Tranexamsäure (Cyklokapron®) ist bei

Erwachsenen im Allgemeinen deutlich geringer als die von attenuierten Androgenen. Bei der Langzeitprophylaxe ist die Tranexamsäure wegen Wirksamkeitsmangel praktisch verlassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt keine Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei „Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE)“, die regelhaft berücksichtigt werden.

Die Einschätzung der Wirksamkeit beruht auf den Resultaten der RCTs. Head-to-head-Studien sind nicht vorhanden.

Ein Cochrane-Analyse randomisierter kontrollierter Studien zur medikamentösen Langzeitprophylaxe des HAE bei Kindern und Erwachsenen, die Daten bis zum 3. August 2021 umfasste, identifizierte 15 Studien mit 912 Teilnehmern (Beard N et al. 2022). Die Studien untersuchten Avoralstat (nicht in Deutschland zugelassen), Berotralstat sowie subkutane und intravenöse C1-INH-Konzentrate, Danazol und Lanadelumab. Studien zur prophylaktischen Anwendung von Tranexamsäure fanden sich nach den Autoren nicht (*Kommentar: die unter 5. Hier benannten Studien sind so alt, dass sie mit den Cochrane Suchmethoden nicht gefunden wurden*). Das Fazit der Cochrane-Analyse-Autoren: Die verfügbaren Daten legen nahe, dass Berotralstat, C1-INH (subkutan, Plasmaderivat, nanofiltriert und rekombinant), Danazol und Lanadelumab effektiv sind, um das Risiko oder die Häufigkeit (oder beides) von HAE-Attacken zu verringern. Darüber hinaus verringern C1-INH und Lanadelumab die Schwere von Durchbruchattacken (Daten für andere Medikamente lagen nicht vor). Avoralstat, Berotralstat, C1-INH (alle Formen) und Lanadelumab steigern die Lebensqualität und erhöhen nicht das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Nebenwirkungen. Es ist möglich, dass Danazol, subkutanes C1-INH und rekombinantes menschliches C1-INH wirksamer sind als Berotralstat und Lanadelumab bei der Verringerung des Risikos von Durchbruchattacken pro Woche, aber die geringe Anzahl von Studien und die geringe Größe der Studien bedeuten, dass die Evidenzqualität gering ist. Dies und das Fehlen von Direktvergleichen ermöglichten keine konkreten Schlussfolgerungen über die relative Wirksamkeit der Medikamente.

Kürzliche Real-World-Daten in England zeigten verminderte Attackenraten unter 6-monatiger Anwendung von Berotralstat im Vergleich zu den drei Monaten vorher unter einer Langzeitprophylaxe mit attenuierten Androgenen bzw. Tranexamsäure (Ahuja M et al. 2023).

In Einzelfällen lässt die Venensituation eine intravenöse Langzeitprophylaxe nicht zu, so dass auf Medikamente mit anderer Applikationsform ausgewichen werden muss.

Referenzliste:

Ahuja, M., Dorr, A., Bode, E., Boulton, A. P. R., Buckland, M., Chee, S., Dalley, C., Denman, S., Ekbote, A., Elkhaila, S., El-Shanawany, T., Eren, E., Herwadkar, A., Garcez, T., Ghanta, H., Grammatikos, A., Grigoriadou, S., Jain, R., Lorenzo, L., Manson, A., ... Kiani-Alikhan, S. (2023). Berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema-Real-world evidence data from the United Kingdom. *Allergy* 78(5): 1380–1383.

Banerji, A., J. A. Bernstein, D. T. Johnston, W. R. Lumry, M. Magerl, M. Maurer, I. Martinez-Saguer, A. Zanichelli, J. Hao, N. Inhaber, M. Yu, M. A. Riedl and H. O. Investigators (2022). "Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study." Allergy **77**(3): 979-990.

Banerji, A., M. A. Riedl, J. A. Bernstein, M. Cicardi, H. J. Longhurst, B. L. Zuraw, P. J. Busse, J. Anderson, M. Magerl, I. Martinez-Saguer, M. Davis-Lorton, A. Zanichelli, H. H. Li, T. Craig, J. Jacobs, D. T. Johnston, R. Shapiro, W. H. Yang, W. R. Lumry, M. E. Manning, L. B. Schwartz, M. Shennak, D. Soteres, R. H. Zaragoza-Urdaz, S. Gierer, A. M. Smith, R. Tachdjian, H. J. Wedner, J. Hebert, S. M. Rehman, P. Staubach, J. Schranz, J. Baptista, W. Nothaft, M. Maurer and H. Investigators (2018). "Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial." JAMA **320**(20): 2108-2121.

Beard, N., Frese, M., Smertina, E., Mere, P., Katelaris, C., & Mills, K. (2022). Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. Cochrane Database Syst Rev **11**(11), CD013403.

Blohme, G. (1972). "Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study." Acta Med Scand **192**(4): 293-298.

Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Biedermann T, Greve J, Hartmann K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Ott H, Schauf L, Staubach P, Wedi B. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo J Int **28**: 16–29 (2019).

Bork, K., A. Bygum and J. Hardt (2008). "Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients." Ann Allergy Asthma Immunol **100**(2): 153-161.

Bouillet, L., H. Longhurst, I. Boccon-Gibod, K. Bork, C. Bucher, A. Bygum, T. Caballero, C. Drouet, H. Farkas, C. Massot, E. W. Nielsen, D. Ponard and M. Cicardi (2008). "Disease expression in women with hereditary angioedema." Am J Obstet Gynecol **199**(5), 484-e1.

Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A (1997). Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. J Allergy Clin Immunol **2**:194-6

Craig, T., Feuersenger, H., Pragst, I., & Dang, J. (2022). Prophylactic therapy with subcutaneous C1-inhibitor is associated with sustained symptom control in patients with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc **43**(3): 202–208.

Farkas, H., Stobiecki, M., Peter, J., Kinaciyan, T., Maurer, M., Aygören-Pürsün, E., Kiani-Alikhan, S., Wu, A., Reshef, A., Bygum, A., Fain, O., Hagin, D., Huissoon, A., Jeseňák, M., Lindsay, K., Panovska, V. G., Steiner, U. C., Zubrinich, C., Best, J. M., Cornpropst, M., ... Sheridan, W. P. (2021). Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. Clin Trans Allergy, **11**(4), e12035.

Frank, M. M., J. S. Sergeant, M. A. Kane and D. W. Alling (1972). "Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study." N Engl J Med **286**(15): 808-812.
Fust, G., H. Farkas, D. Csuka, L. Varga and K. Bork (2011). "Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema." Eur J Clin Invest.

Gelfand, J. A., R. J. Sherins, D. W. Alling and M. M. Frank (1976). "Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities." N Engl J Med **295**(26): 1444-1448.

Kiani-Alikhan, S., Gower, R., Craig, T., Wedner, H. J., Kinaciyan, T., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bernstein, J. A., Anderson, J., Collis, P., Johnston, D. T., Desai, B., Tomita, D., Gagnon, R., Tachdjian, R., Soteres, D. F., Farkas, H., Caballero, T., McNeil, D., Jacobs, J., ... APeX-2 investigators (2024). Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract **12**(3), 733–743.e10.

Longhurst, H., M. Cicardi, T. Craig, K. Bork, C. Grattan, J. Baker, H. H. Li, A. Reshef, J. Bonner, J. A. Bernstein, J. Anderson, W. R. Lumry, H. Farkas, C. H. Katelaris, G. L. Sussman, J. Jacobs, M. Riedl, M. E. Manning, J. Hebert, P. K. Keith, S. Kivity, S. Neri, D. S. Levy, M. L. Baeza, R. Nathan, L. B. Schwartz, T. Caballero, W. Yang, I. Crisan, M. D. Hernandez, I. Hussain, M. Tarzi, B. Ritchie, P. Kralickova, M. Guilarte, S. M. Rehman, A. Banerji, R. G. Gower, D. Bensen-Kennedy, J. Edelman, H. Feuersenger, J. P. Lawo, T. Machnig, D. Pawaskar, I. Pragst, B. L. Zuraw and C. Investigators (2017). "Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor." N Engl J Med **376**(12): 1131-1140.

Longhurst, H. J. (2013). "Hereditary and other orphan angioedemas: a new prophylactic option at last?" Clin Exp Allergy **43**(4): 380-382.

Lumry, W. R., Maurer, M., Weller, K., Riedl, M. A., Watt, M., Yu, M., Devercelli, G., Meunier, J., Banerji, A., & HELP OLE Study Group (2023). Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol **131**(1): 101–108.e3.

Riedl, M. A., M. Maurer, J. A. Bernstein, A. Banerji, H. J. Longhurst, H. H. Li, P. Lu, J. Hao, S. Juethner, W. R. Lumry and H. Investigators (2020). "Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks." Allergy **75**(11): 2879-2887.

Saule, C., I. Boccon-Gibod, O. Fain, G. Kanny, G. Plu-Bureau, L. Martin, D. Launay, L. Bouillet and A. Gompel (2013). "Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema." Clin Exp Allergy **43**(4): 475-482.

Sheffer, A. L., K. F. Austen and F. S. Rosen (1972). "Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema." N Engl J Med **287**(9): 452-454.

Zuraw, B., W. R. Lumry, D. T. Johnston, E. Aygören-Pürsün, A. Banerji, J. A. Bernstein, S. C. Christiansen, J. S. Jacobs, K. V. Sitz, R. G. Gower, R. Gagnon, H. J. Wedner, T. Kinaciyan, R. Hakl, J. Hanzlikova, J. T. Anderson, D. L. McNeil, S. B. Fritz, W. H. Yang, R. Tachdjian, P. J. Busse, T. J. Craig, H. H. Li, H. Farkas, J. M. Best, D. Clemons, M. Cornpropst, S. M. Dobo, H. A. Iocca, D. Kargl, E. Nagy, S. C. Murray, P. Collis, W. P. Sheridan, M. Maurer and M. A. Riedl (2020). "Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial." J Allergy Clin Immunol.

Zuraw, B. L., P. J. Busse, M. White, J. Jacobs, W. Lumry, J. Baker, T. Craig, J. A. Grant, D. Hurewitz, L. Bielory, W. E. Cartwright, M. Koleilat, W. Ryan, O. Schaefer, M. Manning, P. Patel, J. A. Bernstein, R. A. Friedman, R. Wilkinson, D. Tanner, G. Kohler, G. Gunther, R. Levy, J. McClellan, J. Redhead, D. Guss, E. Heyman, B. A. Blumenstein, I. Kalfus and M. M. Frank (2010). "Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema." N Engl J Med **363**(6): 513-522.