



Mündliche Anhörung

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

hier: Garadacimab (D-1169)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juli 2025
von 12:59 Uhr bis 13:30

– 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 Anhörmontag, 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 XIIIa einen innovativen Therapieansatz. Die Behandlung unterbricht die Stoffwechsellkaskade, 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 Berotralsat-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 Berotralsat 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 Berotralsat-

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