

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Garadacimab (Andembry<sup>®</sup>)*

CSL Behring GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EQ-5D-5L VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HR	Hazard Ratio
IGART	Investigator's Global Assessment of Response to Therapy
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Least Squares Mean Difference
LTP	Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis)
MID	Bedeutsamkeitsschwelle klinischer Relevanz (minimal important difference)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
OR	Odds ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk difference
RR	Rate ratio
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment: General Health
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	CSL Behring GmbH
<b>Anschrift:</b>	CSL Behring GmbH Philipp-Reis-Straße 2 65795 Hattersheim am Main

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	CSL Behring GmbH
<b>Anschrift:</b>	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Straße 76 35041 Marburg

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Garadacimab
<b>Handelsname:</b>	Andembry®
<b>ATC-Code:</b>	B06AC07
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45427
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19528838 (1 Stück) 19528844 (3 Stück)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	D84.1 Defekte im Komplementsystem C1-Esterase-Inhibitor[C1-INH]-Mangel
<b>Alpha-ID</b>	I125090 HAE [Hereditäres Angioödem]

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Garadacimab wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.	10.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HAE: hereditäres Angioödem (Hereditary angioedema)		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  HAE: hereditäres Angioödem (Hereditary angioedema)</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand Ende April 2024 statt (Vorgangsnummer 2024-B-042). Im Rahmen dieses Beratungsgespräch wurde „Routine-Prophylaxe mit C1-INH oder Lanadelumab oder Berotralstat“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Garadacimab wurde am 10.02.2025 von der Europäischen Kommission auf Empfehlung der EMA bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE zugelassen. Der Zulassung liegt maßgeblich die pivotale Phase-III-Studie VANGUARD zugrunde. Die Zulassungsbehörde bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv und erkennt eine substanzielle und auch nachhaltige Reduktion der monatlichen HAE-Attacken sowie eine Abnahme der Belastung durch die Erkrankung und der vorhandenen Symptome an. Der medizinische Nutzen von Garadacimab ist damit nachgewiesen.

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Garadacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit). Als zVT für Garadacimab wurde vom G-BA die „Routine-Prophylaxe mit C1-INH oder Lanadelumab oder Berotralstat“ bestimmt. Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhafte HAE-Attacken gekennzeichnet. HAE-Attacken stellen ein zentrales Symptom der Erkrankung dar, sind potenziell lebensbedrohlich und führen zu starken physischen und psychischen Belastungen der Patienten. Dementsprechend ist die HAE-Attackenrate bzw. die Reduktion der HAE-Attacken der wesentliche Morbiditätsendpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab.

### ***Ein-/Ausschlusskriterien für Studien***

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien im Anwendungsgebiet des HAE nicht vorliegen. Die für einen adjustierten indirekten Vergleich relevanten Studien wurden über eine systematische Literaturrecherche mit vorab definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien identifiziert. Die Methodik des G-BA sieht vor, dass bei Vorliegen mehrerer Wirkstoffe in einer ODER-Verknüpfung der Vergleich mit einer Therapieoption für die Ableitung des Zusatznutzens ausgewählt wird. Von

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

den vom G-BA benannten, gleichermaßen zweckmäßigen, Optionen wurde Berotralstat (Orladeyo®) als zVT gewählt, um den Zusatznutzen zu quantifizieren. In der Literaturrecherche wurde deshalb nach RCT mit Garadacimab und/oder Berotralstat gesucht, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden können. Dabei wurden ausschließlich randomisierte und kontrollierte Studien (Evidenzstufe Ib) herangezogen, die grundsätzlich eine hohe Aussagesicherheit aufweisen.

Die identifizierten Studien erlauben im indirekten Vergleich eine Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens. Grundlage dafür ist das niedrige Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien, die große Ähnlichkeit der Studien und die Erhebung vergleichbar operationalisierter, patientenrelevanter Endpunkte (siehe folgende Absätze).

***Datenquellen***

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Hierfür wurden die Studien VANGUARD (Garadacimab) sowie die Metaanalyse von APeX-J und APeX-2 (Berotralstat) herangezogen. In der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Studie VANGUARD wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab von Patienten mit HAE ab einem Alter von  $\geq 12$  Jahren versus Placebo untersucht. Für Berotralstat ist die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der zulassungsbegründenden placebo-kontrollierten Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J (publiziert im Dossier zu Berotralstat) in den indirekten Vergleich einbezogen worden. Die Studienpopulationen entsprechen jeweils der Zielpopulation von Garadacimab als auch der in VANGUARD eingeschlossenen Patientenpopulation. In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J wurden vergleichbare patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

***VANGUARD***

In die Studie VANGUARD wurden 64 erwachsene Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HAE eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 randomisiert und entweder dem aktiven Garadacimab-Arm (39 Patienten) oder dem Placebo-Arm (25 Patienten) zugeteilt. Alle randomisierten Patienten erhielten im Garadacimab-Arm zulassungskonform eine subkutane Initialdosis von 400 mg gefolgt von einer monatlichen subkutanen Gabe von 200 mg Garadacimab und im Placebo-Arm eines im Aussehen identischen Placebos. Bei Auftreten akuter HAE-Attacken sollten Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich mit On-Demand-Medikamenten behandelt werden. Diese Akutbehandlung erfolgte entsprechend dem deutschen Versorgungsstandard. Nach Beendigung der Studie konnten die Patienten an der Open-label Extensionsstudie (CSL312\_3002) teilnehmen.

***Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J***

Die beiden Studien APeX-2 und APeX-J sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Im Rahmen der

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nutzenbewertung von Berotralstat wurde eine Metaanalyse der Schwesterstudien APeX-2 und APeX-J vorgelegt. In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. Für die Metaanalyse wurde jeweils die 24-wöchige Behandlungsphase der Studien APeX-2 und APeX-J in der zulassungsrelevanten Dosierung von 150 mg berücksichtigt. Als Datenquelle für den indirekten Vergleich in diesem Dossier werden die Angaben aus dem Dossier der Nutzenbewertung von Berotralstat herangezogen.

**Ähnlichkeit der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J**

Das wesentliche Kriterium für die Durchführbarkeit indirekter Vergleiche ist die Validität (niedriges Verzerrungspotenzial) und die ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Beide Aspekte wurden für die zugrunde liegenden Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J geprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.6.2.1). Im Ergebnis sind die Studien von hoher Aussagesicherheit und die Ähnlichkeitsannahme wird als gegeben bewertet:

- Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien, mit einer 24- (APeX-2 und APeX-J) bzw. 26-wöchigen (VANGUARD) Studienphase mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial.
- Die demografischen und wesentlichen krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den eingeschlossenen Studien hinreichend ausbalanciert. Dabei sind die Patientencharakteristika, z. B. in Bezug auf den Anteil weiblicher Patienten und der Abstammung zwischen VANGUARD und APeX-2 ähnlicher als zwischen den beiden Berotralstat-Studien APeX-2 und APeX-J. Die Studie APeX-J ist den anderen beiden Studien trotz leichter Abweichungen sehr ähnlich, sie ist für die Zulassung von Berotralstat nur supportiv gewesen und die Patientenpopulation ist mit 7 bzw. 6 Patienten pro Arm sehr klein. Insgesamt werden die Unterschiede als vernachlässigbar eingestuft.
- In allen drei Studien war Placebo der Komparator, der als gemeinsamer Brückenkomparator für die indirekten Vergleiche verwendet werden kann und somit einen methodisch robusten und einen adäquaten Vergleich ermöglicht. Eine Bedarfsbehandlung von HAE-Attacken – entsprechend der Routineversorgung in Deutschland – war möglich. Die in der jeweiligen Placebogruppe monatliche durchschnittliche Attackenrate von 2,01 (VANGUARD), 2,47 (APeX-2) und 2,73 (APeX-J) wird als ausreichend vergleichbar eingestuft.
- Die in den Studien erhobenen Endpunkte, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, zeigen eine hohe Übereinstimmung in ihrer Operationalisierung. Dies ermöglicht insbesondere indirekte Vergleiche der HAE-Endpunkte, die mit mehreren Operationalisierungen erfasst wurden. Todesfälle sind in den Studien nicht

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

berichtet worden. Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mit dem krankheitsspezifischen validierten Fragebogen AE-QoL erfasst, der Gesundheitszustand wurde über den validierten Fragebogen EQ-5D-5L VAS erhoben und die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach den üblichen Standards für Zulassungsstudien. Damit ist ein Vergleich in mehreren Endpunktkategorien möglich.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

In Tabelle 1-7 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der Studie VANGUARD und der Metaanalyse der Studien APeX- 2 und APeX-J. Ergänzend werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Garadacimab mit Placebo aus der VANGUARD-Studie dargestellt.

<b>Endpunkt</b>	<b>Studie VANGUARD</b> Garadacimab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	<b>Indirekter Vergleich</b> Garadacimab vs. Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anzahl von HAE-Attacken			
Anzahl von HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,108 [0,048; 0,242] < 0,001	Rate Ratio: 0,200 [0,086; 0,467] 0,0002	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern	Rate Ratio: 0,088 [0,035; 0,224] < 0,001	Rate Ratio: 0,183 [0,068; 0,491] 0,0007	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1	HR: 0,11 [0,054; 0,224] 0,001	HR: 0,162 [0,07; 0,372] < 0, 001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken im Vergleich zur Baseline um prädefinierte Schwellenwerte			
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 50 %	RR: 2,96 [1,667; 5,274] < 0,001 OR: 39,31 [7,531; 205,208] < 0,001 RD: 0,63 [0,433; 0,824] < 0,001	RR: 1,249 [0,549; 2,84] 0,5958 OR: 8,894 [1,345; 58,79] 0,0233 RD: 0,24 [-0,073; 0,553] 0,1334	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 70 %	RR: 5,77 [2,339; 14,229] < 0,001 OR: 63,00 [12,838; 309,168] 0,001 RD: 0,76 [0,597; 0,929] < 0,001	RR: 1,738 [0,531; 5,69] 0,361 OR: 11,372 [1,724; 75,018] 0,0115 RD: 0,440 [0,202; 0,678] 0,0003	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 90 %	RR: 9,29 [2,429; 35,570] < 0,001 OR: 33,35 [6,641; 167,479] < 0,001 RD: 0,66 [0,49; 0,837] < 0,001	RR: 3,559 [0,6; 21,101] 0,1621 OR: 11,080 [1,382; 88,824] 0,0235 RD: 0,550 [0,33; 0,77] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um 100 % (Attackenfreiheit)	RR: 31,85 [2,024; 501,252] 0,014 OR: 80,64 [4,57; 1422,092] < 0,001 RD: 0,62 [0,463; 0,768] < 0,001	RR: 20,417 [0,676; 616,186] 0,0827 OR: 50,381 [3,376; 751,967] 0,004 RD: 0,6 [0,428; 0,772] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken			
Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,064 [0,0238; 0,1701] < 0,001	Rate Ratio: 0,088 [0,031; 0,25] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Anzahl von schweren HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,157 [0,0545; 0,4549] < 0,001		
Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS			
Veränderung des EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf	LSMD: 14,99 [9,800; 20,180] < 0,0013	LSMD: 14,37 [7,236; 21,504] < 0,001 Hedges' g: 0,85 [0,404; 1,290]	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Veränderung des AE-QoL zur Baseline mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responderanalyse des AE-QoL Gesamtscore zum Studienende	RR: 3,02 [1,343; 6,805] 0,008 OR: 6,90 [2,054; 23,184] < 0,001 RD: 0,44 [0,209; 0,670] < 0,001		
Mittelwertdifferenzen des AE-QoL zwischen Studienende und Baseline			
Veränderung des AE-QoL Gesamtscore im Studienverlauf	LSMD: -25,95 [-35,61; -16,29] < 0,001	LSMD: -19,74 [-31,75; -7,73] < 0,001 Hedges' g: -0,74 [-1,206; -0,270]	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Veränderung des WPAI:GH <sup>1</sup> zur Baseline mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responderanalyse des WPAI:GH zum Studienende	RR: 11,19 [1,599; 78,273] 0,015 OR: 20,84 [2,539; 171,079] < 0,001 RD: 0,44 [0,262; 0,624] < 0,001		
SGART und IGART, zum Studienende mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responder des SGART zum Studienende	RR: 5,26 [1,782; 15,546] 0,003 OR: 13,46 [3,377; 53,667] < 0,001 RD: 0,53 [0,332; 0,734] < 0,001		
Responder des IGART zum Studienende	RR: 9,14 [2,408; 34,696] 0,001 OR: 40,69 [7,849; 210,913] < 0,001 RD: 0,71 [0,537; 0,879] < 0,001		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit			
Jegliche UE	RR: 1,068 [0,718;1,589] 0,744 OR: 1,190 [0,423; 3,347] 0,743 RD: 0,041 [-0,203; 0,285] 0,742	RR: 0,998 [0,648; 1,536] 0,9932 OR: 0,721 [0,159; 3,266] 0,6715 RD: -0,019 [-0,3; 0,262] 0,8947	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 1,950 [0,083; 46,068] 0,679 OR: 1,987 [0,078; 50,710] 0,678 RD: 0,026 [-0,024; 0,075] 0,311	RR: 7,5 [0,196; 286,372] 0,2783 OR: 8,639 [0,212; 352,784] 0,2546 RD: 0,106 [-0,01; 0,222] 0,0735	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 1,950 [0,083; 46,068] 0,679 OR: 1,987 [0,078; 50,710] 0,678 RD: 0,026 [-0,024; 0,075] 0,311	RR: 14,029 [0,185; 1065,759] 0,2319 OR: 15,403 [0,182; 1300,743] 0,227 RD: 0,101 [-0,005; 0,207] 0,0613	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	Es traten keine Ereignisse auf		
UE von besonderem Interesse	Es traten keine Ereignisse auf		
<p><sup>1</sup> Die Frage 6 des WPAI:GH wurden in den Studien APeX-2 und APeX-J mittels MMRM-Model dargestellt. Bei der Auswertung der einzelner Frage 6 des WPAI:GH kann nicht von einem (annähernd) stetigen Zielkriterium ausgegangen werden, sodass eine Auswertung mittels MMRM-Analyse aufgrund der wenig belastbaren Aussagekraft verzichtet wird.</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HR: Hazard Ratio; IGART: Investigator’s Global Assessment of Response to Therapy ; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least squares mean difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio; SGART: Subject’s Global Assessment of Response to Therapy; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken, für die eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommt	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Hierfür wurden die Studien VANGUARD (Garadacimab) sowie die Metaanalyse von APeX-J und APeX-2 (Berotralstat) herangezogen. In der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Studie VANGUARD wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab von Patienten mit HAE ab einem Alter von  $\geq 12$  Jahren versus Placebo untersucht. Auf der Seite von Berotralstat ist die Metaanalyse der zulassungsbegründenden placebo-kontrollierten Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J (publiziert im Dossier zu Berotralstat) in den indirekten Vergleich einbezogen. Die Studienpopulationen entsprechen jeweils der Zielpopulation von Garadacimab als auch der in VANGUARD eingeschlossenen Patientenpopulation. In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J wurden vergleichbare patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

#### Mortalität

In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J ist kein Patient verstorben.

### *Morbidität*

Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhafte HAE-Attacken gekennzeichnet. Patienten mit HAE leiden unter diesen HAE-Attacken und den möglichen Folgen und erfahren zum Teil erhebliche Einschränkungen in ihrem täglichen Leben. Obwohl HAE-Attacken nur zeitlich begrenzt auftreten, sind sie stark beeinträchtigend, können tödlich sein und verursachen hohe persönliche sowie wirtschaftliche Belastungen. Lebensgefährlich kann es werden, wenn sich Ödeme im Bereich der oberen Atemwege insbesondere des Kehlkopfes bilden und somit die Atmung beeinträchtigen. Eine wirksame prophylaktische Behandlung sollte HAE-Attacken reduzieren, die Lebensqualität verbessern und Todesfälle verhindern. Gemäß der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie ist das wichtigste Behandlungsziel die Krankheitskontrolle durch das Erreichen einer Attackenfreiheit und eine Normalisierung des Lebens der Patienten. In diesem Dossier werden daher verschiedene Operationalisierungen von HAE-Attacken untersucht.

Der Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken wird über verschiedene Operationalisierungen ausgewertet. Dabei zeigt Garadacimab Vorteile gegenüber Berotralstat in der Anzahl von HAE-Attacken insgesamt (Rate Ratio: 0,200 [0,086; 0,467], p-Wert: 0,0002), in der Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern (Rate Ratio: 0,183 [0,068; 0,491]; p-Wert: 0,0007) und bei der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 (HR: 0,162 [0,07; 0,372]; p-Wert: < 0,001). Somit ergibt sich für **alle Operationalisierungen des Endpunkts Anzahl von HAE-Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil und eine klinisch relevante Verbesserung von Garadacimab gegenüber Berotralstat** (Tabelle 1-7). Garadacimab senkt die Häufigkeit von HAE-Attacken deutlich. Daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Ebenso liegen **statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Garadacimab für die Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken** vor (Rate Ratio: 0,088 [0,031; 0,25]; p-Wert: < 0,001). Da diese zweifellos als schweres Symptom zu werten sind, ergibt sich nach IQWiG-Methodik ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Weitere Auswertungen zur Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zur Baseline zeigen einen signifikanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Placebo (VANGUARD-Studie). Im indirekten Vergleich erreichen wesentlich mehr Patienten eine Reduktion von HAE-Attacken um 90 % bzw. eine Attackenfreiheit (Reduktion um 100 %) gegenüber der Baseline. Der beobachtete Unterschied im Vergleich zu Berotralstat ist deutlich: **die Behandlung mit Garadacimab führt bei 61,5 % der Patienten zu einer vollständigen Freiheit von Attacken**, im Vergleich zu 0 % in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit **Berotralstat führt nur bei 5 % (APeX-2) bzw. 0 % (APeX-J) zu einer vollständigen Freiheit von Attacken** im Studienzeitraum. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil im Vergleich der RR und ein signifikanter Vorteil der OR für Garadacimab in Bezug auf die Reduktion um 50 % (RR: 1,249 [0,549; 2,84] 0,5958; OR: 8,894 [1,345; 58,79] 0,0233; RD: 0,24 [-0,073; 0,553] 0,1334); die Reduktion um 70 % (RR: 1,738 [0,531; 5,69] 0,361; OR: 11,372 [1,724; 75,018] 0,0115; RD:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

0,440 [0,202; 0,678] 0,0003), die Reduktion um 90 % (RR: 3,559 [0,6; 21,101] 0,1621; OR: 11,080 [1,382; 88,824] 0,0235; RD: 0,550 [0,33; 0,77] < 0,001) und die Reduktion um 100 % – Attackenfreiheit (RR: 20,417 [0,676; 616,186] 0,0827; OR: 50,381 [3,376; 751,967] 0,004; RD: 0,6 [0,428; 0,772] < 0,001). Daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Die Wirkung von Garadacimab auf die Reduktion von HAE-Attacken schlägt sich auch in der Selbsteinschätzung der Patienten ihres Gesundheitszustands nieder. So 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]). Auch daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der VANGUARD-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen AE-QoL erfasst. Dabei wurde ein signifikanter Vorteil im Gesamtscore des AE-QoL mit einer signifikanten Verbesserung von mindestens 15 Punkten erreicht (RR: 3,02 [1,343; 6,805]; p-Wert: 0,008). Dieser Vorteil zeigt sich auch in den einzelnen Domänen, für die ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Garadacimab belegt werden kann. In der VANGUARD-Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Garadacimab gegenüber Placebo bei der Auswertung der Veränderung der AE-QoL-Werte im Vergleich zur Baseline, sowohl im Gesamtscore (LSMD: -25,95 [-35,61; -16,29]; p-Wert: < 0,001) als auch in den Scores der einzelnen Domänen (LSMD Funktion: -37,20 [-49,42; -24,98]; p-Wert: < 0,001; LSMD Fatigue/Stimmung: -18,23 [-30,39; -6,07]; p-Wert: 0,004, LSMD Angst/Scham -28,27 [-39,51; -17,02]; p-Wert: < 0,001, LSMD Ernährung: -18,00 [-29,48; -6,52]; p-Wert: 0,003). Die von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich durch die Behandlung mit Garadacimab deutlich verbessert.

Der indirekte Vergleich der Veränderung des **AE-QoL Gesamtscores über den Studienverlauf zeigt einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotralstat** (LSMD: -19,74 [-31,75; -7,73]; p-Wert: < 0,001; Hedges' g: -0,74 [-1,206; -0,270]). Dieser Vorteil der Garadacimab-Behandlung gegenüber einer Therapie mit Berotralstat zeigt sich auch in den einzelnen Domänen (LSMD Funktion: -27,56 [-42,71; -12,41]; p-Wert: < 0,001, LSMD Fatigue/Stimmung: -15,60 [-30,54; -0,66]; p-Wert: 0,041, LSMD Angst/Scham: -20,10 [-34,661; -5,54]; p-Wert: 0,007, LSMD Ernährung: -15,02 [-29,42; -0,62]; p-Wert: 0,041). Aus diesen Ergebnissen resultiert ebenfalls ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Im Rahmen der Studie VANGUARD zeigte Garadacimab ein sehr gutes Sicherheitsprofil, signifikante Unterschiede zu Placebo wurden nicht beobachtet. UE von besonderem Interesse

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

und UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden gar nicht beobachtet. Nur bei einem Patienten trat ein schweres bzw. schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, es handelt sich um einen Patienten mit HAE-Attacke, der zur Beobachtung für eine Nacht stationär aufgenommen wurde. Auch bei detaillierter Analyse von UE nach SOC und PT zeigen sich keine Auffälligkeiten. Im indirekten Vergleich mit Berotralstat ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Rein numerisch zeigt sich für den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein Unterschied mit deutlich mehr Ereignissen unter Berotralstat im Vergleich zu Garadacimab.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zVT Berotralstat lässt sich anhand des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs quantifizieren und leitet sich aus statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen von Garadacimab in mehreren patientenrelevanten Endpunkten ab.

Die gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 wesentlichen Voraussetzungen für die Berücksichtigung des vorliegenden indirekten Vergleichs sind gegeben:

- Der indirekte Vergleich ist auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet
- Es liegt ein adäquater gemeinsamer Brückenkomparator (Placebo) zur Adjustierung vor
- Die einbezogenen, qualitativ hochwertigen RCT weisen vergleichbare Design- und Strukturmerkmale auf
- Die jeweiligen Patientenpopulationen weisen eine hohe Ähnlichkeit auf

Die signifikant bessere Wirksamkeit von Garadacimab gegenüber der zVT Berotralstat zeigt sich insbesondere daran, dass die Anzahl an krankheitsdefinierenden HAE-Attacken deutlich reduziert ist. Der signifikante Morbiditätsvorteil zeigt sich konsistent über die Endpunkte Rate der HAE-Attacken, HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1, sowie Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken. Zudem ist der Anteil der Patienten, die eine Attackenfreiheit erreichen (61,5 %) unter Garadacimab deutlich höher als bei Berotralstat (5 %). Die stärkere Kontrolle der Erkrankung spiegelt sich auch in einer signifikanten Verbesserung des von den Patienten berichteten Gesundheitszustandes (EQ-5D-5L VAS) wider. Der beträchtliche Zusatznutzen in der Morbidität bildet sich direkt in einem für die Patienten spürbaren Effekt auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) ab. Garadacimab zeigt keine signifikanten Unterschiede zu Placebo im Sicherheitsprofil, auch im indirekten Vergleich mit Berotralstat ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Todesfälle sind weder in der Garadacimab-Studie, noch in den Berotralstat-Studien aufgetreten. Zusammenfassend stehen die beträchtlichen Vorteile in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität keinen nachteiligen Effekten gegenüber.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Studie VANGUARD belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab und werden durch die laufende Open-Label-Extension-Studie nachhaltig bestätigt. In die Open-Label-Extension-Studie wurden Patienten aus der Phase-III-Studie VANGUARD (n = 57), aus der Phase-II-Studie (n = 35) sowie neu aufgenommene Patienten (n = 69) eingeschlossen.

Im Datenschnitt (Februar 2023) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 13,8 Monaten zeigte sich bei den mit Garadacimab behandelten Patienten (n = 161) eine signifikante Reduktion der mittleren HAE-Attackenrate um 95 % im Vergleich zur Run-in-Phase. Darüber hinaus waren 60 % der Patienten (n = 161) weiterhin attackenfrei und profitierten von einem anhaltenden Schutz vor HAE-Attacken. Die Patienten berichteten über eine Verringerung der Attackenhäufigkeit und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Darüber hinaus bestätigt die Open-Label-Extension-Studie von Garadacimab ein gutes Verträglichkeitsprofil mit überwiegend milden und moderaten unerwünschten Ereignissen und nur wenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n = 3). Diese Ergebnisse unterstreichen die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Garadacimab, der neue Wirkstoff bietet den Patienten eine Perspektive auf ein Leben mit weniger Einschränkungen und mehr Normalität.

Weiterhin wird die sehr gute vergleichende Wirksamkeit von Garadacimab auch im Kontext einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) bestätigt, in der Garadacimab (Phase-II-Studie und Phase-III-Studie VANGUARD) mit C1-INH Berinert<sup>®</sup> (Phase-III-Studie COMPACT), Cinryze (Phase-III-Studie Change), Lanadelumab (Phase-III-Studie HELP-03) und Berotralstat (Phase-III-Studie APeX-2, und Phase-III-Studie APeX-J) verglichen wurde (CSL Behring, data on file). Es wurden dabei nur zugelassene Dosierungen berücksichtigt und ein Bayes'sches Netzwerk verwendet.

In der NMA wurden die folgenden Endpunkte analysiert, um die Wirksamkeit der Behandlungen zu beurteilen: Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken um 100 % (Attackenfreiheit), Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) und Veränderung der AE-QoL gegenüber der Baseline.

Garadacimab zeigte in der NMA sowohl gegenüber Cinryze<sup>®</sup> als auch Berinert<sup>®</sup> einen statistischen Vorteil im Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken. Darüber hinaus zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Garadacimab gegenüber Berinert<sup>®</sup> hinsichtlich der Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken. Gegenüber Lanadelumab wurden ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Garadacimab berechnet (je nach Lanadelumab-Dosierung in verschiedenen Morbiditätsendpunkten bzgl. der Reduktion von HAE-Attacken, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL)). Für den Endpunkt Anzahl mittelschwerer und schwerer HAE-Attacken zeigte Garadacimab ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Lanadelumab bei 2-wöchiger Gabe. Im Vergleich zu Lanadelumab bei 4-wöchiger Gabe zeigte Garadacimab eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Endpunkte Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, und Anzahl mittelschwerer und schwerer Attacken sowie der Veränderung der AE-QoL gegenüber der Baseline. Garadacimab zeigte in der NMA einen signifikanten Vorteil gegenüber Berotralstat für die Endpunkte Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Anzahl der mittelschweren und schweren HAE-Attacken. Statistisch signifikante Nachteile ergaben sich nicht.

Die Ergebnisse der Langzeitdaten und der NMA unterstützen den für Garadacimab gezeigten Vorteil sowohl über eine längere Behandlungsdauer als auch in einem breiteren Therapievergleich. Damit zeigen alle vorhandenen Daten konsistent den für die Nutzenbewertung von Garadacimab auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleiches nach Bucher abgeleiteten Zusatznutzen gegenüber der zVT Berotralstat.

In der Gesamtschau ergibt sich für Garadacimab auf Basis des indirekten Vergleiches gegenüber der zVT Berotralstat ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Zielpopulation für die Behandlung mit Garadacimab sind Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken, für die eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

### Bestehender therapeutischer Bedarf

Das wichtigste Therapieziel ist die vollständige Kontrolle des HAE durch das Erreichen der Freiheit von HAE-Attacken (Attackenfreiheit). Dies kann den Patienten ermöglichen, trotz der Schwere der Erkrankung, ein normales Leben zu führen. Obwohl heutzutage verschiedene wirksame Therapieoptionen für die LTP der HAE verfügbar sind (siehe Abschnitt 3.2.1 zur Therapie des HAE), erreichen weiterhin viele Patienten keine Attackenfreiheit. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungen, mit denen mehr Patienten das angestrebte Therapieziel der Attackenfreiheit erreichen können

So zeigen die Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J, dass unter Berotralstat nur 5 % der Patienten (APeX-2) bzw. kein Patient (APeX-J) die Attackenfreiheit erreichen. In der Studie HELP erreichen unter Lanadelumab je nach Dossierungsintervall zwischen 31 und 44 % der Patienten die Attackenfreiheit. Von den Patienten, die C1-INH als LTP erhalten, erreichen in der COMPACT-Studie unter Berinert 2000/3000<sup>®</sup> 40 % eine Attackenfreiheit, während in der SAHARA-Studie unter Cinryze<sup>®</sup> eine Attackenfreiheit von 37,5 % der Patienten erreicht wird. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungen, mit denen mehr Patienten das angestrebte Therapieziel erreichen können. In der VANGUARD-Studie erreichen unter Garadacimab 61,5 % der Patienten eine Attackenfreiheit. Dies stellt einen deutlichen therapeutischen Fortschritt dar, ermöglicht eine bessere Kontrolle des HAE und führt zu einer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verringerung der schwerwiegenden Gesundheitsrisiken sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen.

Neben dem Erreichen der vollständigen Attackenfreiheit sollen die Behandlungslast und die Nebenwirkungen der Therapie minimiert werden. Auch hier gibt trotz bestehender alternativer Therapieoptionen weiterhin einen hohen therapeutischen Bedarf. So stellt die regelmäßige Injektion von C1-INH-Therapeutika für Patienten mit HAE eine Belastung dar, da die Injektion alle 3 bis 4 Tage erfolgen muss. Dies erschwert den Patienten die Integration der Behandlung in den Alltag, könnte zu Therapieabbrüchen führen und führt in der Praxis ggf. zu einer nicht der Fachinformation entsprechenden Anwendung und damit potenziell unzureichenden Prophylaxe.

So wurde speziell Cinryze® als Medikament genannt, bei dem der belastende Verabreichungsweg ein häufiger Grund für das Absetzen war. Die Patienten gaben an, dass die regelmäßigen Injektionen eine zusätzliche Belastung darstellen und ihren Alltag beeinträchtigen. Die intravenöse Verabreichung bei Cinryze® erfordert eine sterile Arbeitsweise der Patienten, die zu Beginn geschult und regelmäßig überprüft werden muss. Darüber hinaus kann es schwierig sein, die Therapie durchzuführen, wenn der Patient auf Reisen ist oder sich in einer ungewohnten Umgebung befindet.

Das therapeutische Spektrum der LTP beim HAE wurde in den letzten Jahren um die Wirkstoffe Lanadelumab und Berotralstat erweitert. Diese stellen eine Verbesserung gegenüber C1-INH dar, da sie wirksam und gleichzeitig einfacher in der Anwendung sind. Viele Patienten erreichen jedoch trotz LTP weiterhin keine Freiheit von HAE-Attacken. Es besteht somit hoher therapeutischer Bedarf für neue Wirkstoffe für die LTP zu entwickeln, weil diese schwerwiegende Erkrankung mit den bestehenden Therapiemöglichkeiten noch nicht bei allen Patienten kontrolliert werden kann. Neben einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit ist für die lebenslange Prophylaxe auch eine einfache Anwendung der Therapie für den Patienten wichtig. Eine ideale Langzeittherapie in Form einer LTP sollte HAE-Attacken zuverlässig verhindern und eine rasche präventive Wirkung entfalten. Dies wäre die Basis, um eine vollständige Krankheitskontrolle erreichen zu können.

Eine gute Verträglichkeit, lange Injektionsintervalle und eine einfache Anwendung sind entscheidend, um die Lebensqualität der Patienten deutlich zu verbessern. Die Selbstverabreichung von Therapeutika ist ein wichtiger Bestandteil des HAE-Managements. Allerdings geht die Anwendung für viele Patienten aufgrund von Schmerzen oder Hautreaktionen mit einer erheblichen Belastung einher. Darüber hinaus kann die Angst vor Injektionen, vor allem bei Spritzenphobien, einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Für die meisten Betroffenen sind daher Anwendungshäufigkeit und Darreichungsform wichtige Faktoren bei der Entscheidung einer LTP. Eine Anwendung, die möglichst wenig Zeit in Anspruch nimmt, mit möglichst geringen Schmerzempfindungen einhergeht und einfach umzusetzen ist kann zudem die Therapieadhärenz erhöhen und somit die Effektivität der Behandlung unterstützen.

### **Bedarfsdeckung durch Garadacimab**

Garadacimab hat aufgrund seines Produktprofils das Potenzial den aufgezeigten bestehenden therapeutischen Bedarf bei der LTP des HAE gut zu adressieren und den Patienten im Anwendungsgebiet dabei zu helfen, das primäre Behandlungsziel der vollständigen Attackenfreiheit zu erreichen und somit ein normales Leben zu führen:

- Mehrheit der Patienten mit vollständiger Attackenfreiheit in der pivotalen Zulassungsstudie VANGUARD
- Geringe Behandlungslast durch
  - Sehr gute Verträglichkeit und gutes Nebenwirkungsprofil
  - Subkutane Anwendung mittels Fertipen einmal pro Monat
  - Verbesserung der Lebensqualität durch Wirksamkeit, hohe Verträglichkeit und einfache Verabreichung
- Neuer Wirkmechanismus im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen, so dass potenziell auch Patienten behandelt werden können, die auf andere Therapieregime nicht zufriedenstellend ansprechen.
- Signifikante Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo in der pivotalen Zulassungsstudie VANGUARD und im indirekten Vergleich gegenüber Berotralstat

Garadacimab ist ein neuartiger monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Faktor XII (FXIIa) inhibiert. Es bindet an die katalytische Domäne von FXIIa und hemmt dadurch dessen proteolytische Aktivität. Die Aktivierung von Faktor XII zu FXIIa steht am Anfang der Aktivierungskaskade des Kontakt- und Kallikrein-Kinin-Systems, die schließlich zur Bildung des inflammatorischen Peptids Bradykinin führt. Eine Dysregulation dieses Systems, wie sie beim HAE mit C1-INH-Mangel vorliegt, geht mit einer übermäßigen Produktion von Bradykinin einher, dem Hauptmediator der erhöhten Gefäßpermeabilität, die den bei HAE beobachteten Angioödemem zugrunde liegt. Die Hemmung von FXIIa durch Garadacimab trägt zur Normalisierung der Regulation des Kontakt- und Kallikrein-Kinin-Systems bei, reduziert die Bildung von Bradykinin und damit das Angioödemrisiko bei HAE-Patienten. Eine Langzeitprophylaxe, die früh in der Aktivierungsphase ansetzt und gezielt FXIIa hemmt, kann helfen, die Selbstverstärkung der Aktivierungskaskade durch den Feedback-Loop unter Kontrolle zu bringen. Garadacimab greift damit an einer anderen Stelle der Signalkaskade ein als Lanadelumab und Berotralstat. Damit besitzt Garadacimab grundsätzlich das Potenzial, auch bei solchen Patienten eine Attackenfreiheit zu erreichen, für die das mit den etablierten Wirkstoffen bislang nicht möglich war. Dabei erzielt Garadacimab diese Wirkung bereits wenige Tage nach der ersten Gabe und zeichnet sich durch ein langes Dosierungsintervall aus, wodurch eine subkutane Verabreichung einmal im Monat zur Prävention der HAE-Attacken ausreicht. Die Behandlung mit Garadacimab führte zu einer signifikanten Reduktion der HAE-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Attacken, und eine große Anzahl von Patienten (61,5 %) erreichte das primäre Behandlungsziel bei HAE, nämlich Attackenfreiheit während der Behandlung.

Durch die Verwendung eines Fertipens wird zudem die subkutane Injektion vereinfacht, wodurch Garadacimab potenziell eine hohe Patientenakzeptanz und Adhärenz erzielen kann. Zudem zeichnet sich Garadacimab durch eine sehr gute Verträglichkeit und ein gutes Nebenwirkungsprofil aus. Garadacimab führt zu einer signifikanten Verringerung der HAE-Attacken und einem früh einsetzenden Schutz ab der ersten Verabreichung, der bei den meisten Patienten über einen längeren Zeitraum anhält und die Lebensqualität deutlich verbessert. Mit diesen Eigenschaften kann Garadacimab den weiterhin hohen therapeutischen Bedarf in der Indikation decken und stellt eine neue wirksame und gut verträgliche Therapieoption dar, die leicht in den Alltag integrierbar ist. Garadacimab kann den Patienten helfen, ein normales Leben zu führen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE)	141 bis 442
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE)	Patienten mit HAE ab einem Alter von 12 Jahren	Beträchtlich	141 bis 442
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	260.672,08 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	C1-INH (Berinert 2000/3000 <sup>®</sup> )	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	477.495,41 € – 795.922,89 €
A		C1-INH (Cinryze <sup>®</sup> )		186.367,95 € – 248.422,56 €
A		Lanadelumab (Takhzyro <sup>®</sup> )		131.816,71 € – 264.647,39 €
A		Berotrastat (Orladeyo <sup>®</sup> )		181.327,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Neben den dargestellten Jahrestherapiekosten in Tabelle 1-11 und Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT können sich Kosteneinsparungen für die GKV in unterschiedlicher Höhe ergeben. Ziel der LTP ist es, die Anzahl an HAE-Attacken zu reduzieren. Gemäß der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie ist jede HAE-Attacke behandlungsbedürftig. Entsprechend erfordert jede HAE-Attacke eine on-demand-Therapie und verursacht folglich Kosten zu Lasten der GKV.

Im Vergleich zur zVT, kann eine LTP mit Garadacimab (Andembry<sup>®</sup>), aufgrund einer geringeren Anzahl an HAE-Attacken pro Jahr, zu Kosteneinsparungen für die GKV in Höhe von 188,44 € bis 79.016,04 € pro Patient pro Jahr führen.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die nachfolgenden Informationen sind aus der Fachinformation von Garadacimab (Andembry®) entnommen.

### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation von Garadacimab weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit HAE erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

### **Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung:**

#### *Dosierung*

Die empfohlene Dosis von ANDEMBRY für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren beträgt anfangs 400 mg. Diese Aufsättigungsdosis wird am ersten Behandlungstag subkutan in Form von zwei 200-mg-Injektionen verabreicht. Anschließend erfolgt die monatliche Verabreichung einer Dosis von 200 mg.

Bei Patienten mit HAE mit normalem C1-INH, die nach 3-monatiger Behandlung eine unzureichende Reduktion der HAE-Attacken aufweisen, sollte das Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1, der Fachinformation).

ANDEMBRY ist nicht für die Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4, der Fachinformation).

#### *Versäumte Dosen*

Wenn eine ANDEMBRY-Dosis versäumt wird, sollte der Patient angewiesen werden, diese so bald wie möglich nachzuholen.

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2, der Fachinformation).

#### *Nieren- und Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Garadacimab bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

ANDEMBRY ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Jede Einheit (Fertigspritze oder Fertigen) ANDEMBRY ist für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Die Injektion sollte auf die empfohlenen Injektionsstellen beschränkt werden: Abdomen, Oberschenkel und äußere Oberarme. Ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstelle wird empfohlen. ANDEMBRY darf erst nach einer Schulung der subkutanen Injektion durch einen Arzt vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson verabreicht werden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Rückverfolgbarkeit*

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bisher nicht beobachtet, können aber theoretisch auftreten. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeit sollte die Verabreichung von Garadacimab abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

#### *Allgemein*

ANDEMBRY ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Im Falle einer HAE-Durchbruchattacke sollte eine individuell auf den Patienten abgestimmte Behandlung mit einem zugelassenen Bedarfsmedikament eingeleitet werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Garadacimab bei HAE-Patienten mit normaler C1-INH-Aktivität vor (siehe Abschnitt 5.1, der Fachinformation).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Beeinflussung von Gerinnungstests*

Aufgrund einer Wechselwirkung von Garadacimab mit dem aPTT-Assay kann ANDEMBRY die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängern. Das Ausmaß der aPTT-Verlängerung kann je nach Arzneimittelexposition sowie abhängig von anderen Parametern, wie z. B. natürlichen Schwankungen des FXII-Spiegels und anderen Gerinnungsfaktoren, variieren. Die im aPTT-Labortest verwendeten Reagenzien initiieren eine intrinsische Gerinnung durch die Aktivierung von FXII im Kontaktsystem. Daher kann die Hemmung des FXIIa im Plasma durch ANDEMBRY die aPTT im Test verlängern. Keine der aPTT-Verlängerungen bei mit ANDEMBRY behandelten Patienten waren mit auffälligen unerwünschten Blutungsereignissen assoziiert.

*Sonstige Bestandteile*

Dieses Arzneimittel enthält 19,3 mg Prolin pro Fertigspritze bzw. Pen; dies entspricht 16,1 mg/ml. Prolin kann schädlich sein, wenn Patienten eine Hyperprolinämie haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Prolin anreichert.

Dieses Arzneimittel enthält 0,24 mg Polysorbat 80 pro Fertigspritze bzw. Pen; dies entspricht 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine speziellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen beim Menschen durchgeführt. Garadacimab wurde bisher nur als Monotherapie und nicht in Kombination mit anderen für die Langzeitprophylaxe von HAE angezeigten Arzneimitteln untersucht. Die Anwendung von Schmerzmitteln, antibakteriellen Medikamenten, Antihistaminika, Entzündungshemmern und Antirheumatika hat keine Auswirkungen auf die PK von Garadacimab. Bei HAE-Durchbruchattacken hatte die Anwendung von Bedarfsmedikamenten wie plasmatischem und rekombinantem C1-INH oder Icatibant keine Auswirkungen auf die PK von Garadacimab.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft*

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Garadacimab bei Schwangeren vor. Monoklonale Antikörper wie Garadacimab sind überwiegend im dritten Schwangerschaftstrimester plazentagängig; daher sind mögliche Auswirkungen auf einen Fötus wahrscheinlich im dritten Schwangerschaftstrimester größer. Eine an Kaninchen durchgeführte Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung ergab keine Hinweise auf eine Schädigung des sich entwickelnden Fötus (siehe Abschnitt 5.3, der Fachinformation). Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, Garadacimab während der Schwangerschaft nicht anzuwenden.

*Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Garadacimab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht und kurz danach auf ein niedriges Niveau abfällt. Daher ist es möglich, dass IgG-Antikörper in den ersten Tagen über

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

die Milch auf das Neugeborene übergehen. In diesem kurzen Zeitraum kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Garadacimab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

**Fertilität**

Die Auswirkungen auf die Fertilität wurden beim Menschen nicht untersucht. Garadacimab hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Kaninchen (siehe Abschnitt 5.3, der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ANDEMBRY hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zur Identifizierung möglicher Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor.

**Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

ANDEMBRY kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 2 Monaten bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden, nicht jedoch über das Verfalldatum hinaus.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ANDEMBRY nach der Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht wieder in den Kühlschrank stellen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Verwendung sollte das Aussehen von ANDEMBRY visuell überprüft werden, indem das Produkt vorsichtig gedreht wird. Die Lösung sollte leicht trübe bis klar und bräunlich-gelb bis gelb sein. Lösungen, die verfärbt sind oder Partikel enthalten, sollten nicht verwendet werden.

Nicht schütteln.

***Schritte zur Verabreichung******ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze***

Warten Sie nach der Entnahme der Fertigspritze mit Nadelschutzvorrichtung aus dem Kühlschrank vor der Injektion 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann. Injizieren Sie ANDEMBRY subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm (siehe Abschnitt 4.2).

Jede Fertigspritze mit Nadelschutzvorrichtung ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen. Entsorgen Sie die Fertigspritze mit Nadelschutzvorrichtung nach der Injektion in einem Behälter für scharfe und spitze Gegenstände oder in einem verschlossenen durchstichsicheren Behälter.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

***ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen***

Warten Sie nach der Entnahme des Fertigpens aus dem Kühlschrank vor der Injektion 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann. Injizieren Sie ANDEMBRY subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm (siehe Abschnitt 4.2).

Die Injektion mit dem Fertigpen kann bis zu 15 Sekunden dauern.

Warten Sie, bis das erste Klickgeräusch zu hören ist (dies signalisiert den Beginn der Injektion, und der gelbe Kolben beginnt, sich durch das Fenster zu bewegen). Halten Sie den Pen gegen die Haut gedrückt und beobachten Sie, wie sich der Kolben nach unten bewegt und allmählich das Fenster ausfüllt. Es ist ein zweites Klickgeräusch zu hören, und das Sichtfenster ist vollständig gelb ausgefüllt. Warten Sie weitere 5 Sekunden, um sicherzugehen, dass die vollständige Dosis verabreicht wurde.

Jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen. Entsorgen Sie den Fertigpen nach der Injektion in einem Behälter für scharfe und spitze Gegenstände oder in einem verschlossenen durchstichsicheren Behälter.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der beschriebene therapeutische bedeutsame Zusatznutzen besteht für die gesamte Zielpopulation von Garadacimab. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der beschriebene therapeutische bedeutsame Zusatznutzen besteht für die gesamte Zielpopulation von Garadacimab. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.