

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Garadacimab (Andembry[®])

CSL Behring GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade. HMWK: hochmolekularen Kininogen (high molecular weight kininogen).	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
FXII	Faktor XII
FXIIa	aktivierter Faktor XII
HAE	hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HMWK	hochmolekulares Kininogen (high molecular weight kininogen)
LTP	Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis)
pd	plasmatisch (plasma-derived)
PZN	Pharmazentralnummer
WAO	World Allergy Organization

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Garadacimab
Handelsname:	Andembry®
ATC-Code:	B06AC07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19528838	EU/1/24/1885/003	200 mg	1 Stück
19528844	EU/1/24/1885/004	200 mg	3 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Garadacimab (Andembry®) ist zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen [1].

HAE ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die vor allem durch wiederkehrende schmerzhaftes Schwellungen (HAE-Attacken) gekennzeichnet ist, die lebensbedrohlich sein können [2]. Patienten mit HAE leiden nicht nur unter den Schmerzen während einer HAE-Attacke, sondern auch zwischen den HAE-Attacken, da die Angst vor einem erneuten Auftreten einer HAE-Attacke die Lebensqualität deutlich einschränkt [3]. Eine Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis, LTP) kann das Auftreten von HAE-Attacken und assoziierten Symptomen reduzieren, während gleichzeitig die Angst vor erneuten HAE-Attacken verringert und damit die Lebensqualität der Patienten verbessert wird [5]. Garadacimab ist der erste auf den aktivierten Faktor XII (FXIIa) abzielende Inhibitor zur routinemäßigen Prophylaxe von HAE-Attacken, der diese HAE-Attacken durch eine einmal monatliche subkutane Gabe verhindern kann. Im Folgenden werden die Pathophysiologie des HAE und der Wirkmechanismus von Garadacimab näher erläutert.

Pathophysiologie von HAE

Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhaftes HAE-Attacken gekennzeichnet [2]. Die Symptome akuter HAE-Attacken gehen auf eine erhöhte Kapillarpermeabilität und den Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen in die tiefer liegenden Haut- bzw. Schleimhaut-Gewebeschichten zurück. Die mitunter schmerzhaften Angioödeme betreffen hauptsächlich die Haut des Gesichts, der Extremitäten, des Rumpfes und der Genitalien sowie die Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts und der oberen Atemwege. Lebensgefährlich sind Angioödeme im Bereich der oberen Atemwege insbesondere des Kehlkopfes, die die Atmung beeinträchtigen [4].

HAE-Attacken treten spontan und ohne Vorwarnung auf, die genauen Auslöser sind weitgehend unbekannt. Es wurden jedoch verschiedene individuelle Auslösefaktoren, wie z. B. Stress, hormonelle Veränderungen oder Infektionen für HAE-Attacken, beschrieben [2].

HAE wird in verschiedene Typen eingeteilt, die sich in der Art des vorliegenden Gendefekts unterscheiden. Dabei sind HAE Typ I und Typ II die häufigsten Formen, wohingegen HAE

Typ III sehr selten auftritt [5]. Daher wird bei der weiteren Beschreibung der Erkrankung nur auf die HAE Typen I und II eingegangen. Die Ursache für das HAE ist ein Mangel (Typ I) oder eine Funktionsstörung (Typ II) des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) aufgrund einer Mutation im Gen SERPING1 [5].

Bei der Entstehung von HAE-Attacken wird Kallikrein durch den Mangel oder die Fehlfunktion des C1-INH nicht ausreichend gehemmt, welches normalerweise die Aktivierung von Faktor XII zur aktiven Form (XIIa) inhibiert. Beim HAE ist die C1-INH Funktion gestört, so dass durch eine Dysregulation des Kallikrein-Kinin-Systems vermehrt Bradykinin gebildet wird [5]. Zunächst wird Faktor XII aktiviert (in Faktor XIIa). Der Faktor XIIa konvertiert in einem weiteren Schritt den hochmolekularen Kininogen (high molecular weight kininogen, HMWK)-Präkallikrein-Komplex zu HMWK-Plasma-Kallikrein, der anschließend HMWK zu Kinin spaltet, wodurch Bradykinin freigesetzt wird (Abbildung 2-1). Das freigesetzte Bradykinin erhöht die Durchlässigkeit der Gefäße, wodurch vermehrt intravasale Flüssigkeit austritt und sich die charakteristischen Angioödeme bilden, die die schmerzhaften HAE-Attacken auslösen [5].

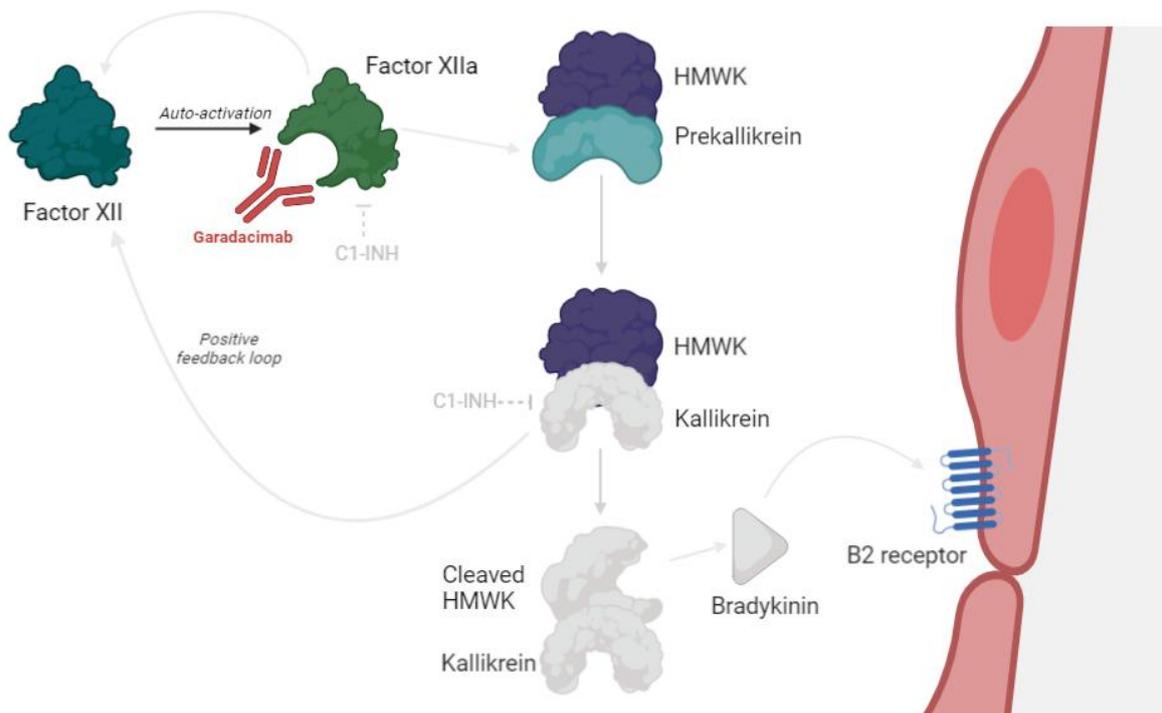


Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade. HMWK: hochmolekularen Kininogen (high molecular weight kininogen). In Anlehnung an Busse et al. [6]

Behandlungsoptionen für HAE und der Wirkmechanismus von Garadacimab

Bei der Behandlung vom HAE wird zwischen der Therapie akuter HAE-Attacken mittels on-demand-Therapie und der Prävention in Form der Kurzzeitprophylaxe oder LTP unterschieden. Die on-demand-Therapie richtet sich gegen bereits bestehende oder sich anbahnende, durch den Patienten bereits wahrnehmbare, Angioödeme. Die Prävention, als vorbeugende Prophylaxe, zielt dagegen darauf ab, Angioödeme gar nicht erst entstehen zu

lassen. Eine Kurzzeitprophylaxe wird selektiv vor (operativen) Eingriffen im Kopf-/Halsbereich empfohlen und ist für das vorliegende Anwendungsgebiet von Garadacimab daher nicht relevant. Die LTP ist beim HAE von entscheidender Bedeutung, um die Häufigkeit und Ausprägung der HAE-Attacken sowie die psychische Belastung zu reduzieren. Bei Patienten wird die LTP unter Berücksichtigung der körperlichen Aktivität, der Belastung und der Kontrolle der Erkrankung sowie der Präferenz des Patienten in Betracht gezogen [5].

Garadacimab ist ein neuartiger monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Faktor XII (FXIIa) inhibiert [7]. Es bindet an die katalytische Domäne von FXIIa und hemmt dadurch dessen proteolytische Aktivität [8]. Durch die Hemmung des FXIIa, der einer positiven Rückkopplungsschleife im Kallikrein-Kinin-Weg vorgeschaltet ist, stoppt Garadacimab die Kallikrein-Kinin-Kaskade an ihrem Ursprung und verhindert eine Schlaufe im Signalweg. Garadacimab unterscheidet sich von zugelassenen HAE-Therapien, die auf nachgeschaltete Kallikrein-Kinin-Effektoren oder Entzündungsmediatoren abzielen. [9]. Dabei erzielt Garadacimab diese Wirkung bereits wenige Tage nach der ersten Gabe [7, 10]. Zudem zeichnet sich Garadacimab durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus, die ein langes Dosierungsintervall ermöglicht, wodurch eine subkutane Verabreichung alle vier Wochen zur Prävention der HAE-Attacken ausreicht [8].

Neben Garadacimab werden die folgenden Wirkstoffe als LTP beim HAE zugelassen: plasmatische (pd) C1-INH¹ (Handelsnamen Berinert^{®2000/3000} und Cinryze[®]), Lanadelumab (Takhzyro[®]) sowie Berotralstat (Orladeyo[®]). Diese zielen auf die Substitution des C1-INH-Mangels (Berinert[®] und Cinryze[®]) oder die Hemmung der Bradykinin-Freisetzung durch Plasmakallikrein ab (Lanadelumab und Berotralstat) [5, 11]. Dabei müssen pdC1-INH zweimal wöchentlich subkutan (Berinert^{®2000/3000}) oder intravenös (Cinryze[®]) verabreicht werden [12, 13]. Lanadelumab wird initial alle 2 Wochen subkutan verabreicht. Bei Patienten, die unter der Behandlung stabil attackenfrei sind, kann eine Dosisreduktion auf Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden [14]. Berotralstat wird täglich oral als Hartkapsel eingenommen [15].

Fazit

Aufgrund der Unvorhersehbarkeit von HAE-Attacken verbunden mit Schmerzen und des Risikos eines lebensbedrohlichen Kehlkopfödems ist es von entscheidender Bedeutung, dass eine LTP die Häufigkeit und Ausprägung der HAE-Attacken zuverlässig und effektiv reduziert [16]. Eine wirksame LTP ermöglicht eine Verbesserung der Lebensqualität und die Reduktion der Krankheitsbelastung.

In diesem Zusammenhang ist Garadacimab eine wichtige neue Therapie mit einem neuen Wirkmechanismus, der früh in der Kaskade einsetzt. Garadacimab bietet aufgrund seiner hohen Wirksamkeit einen erheblichen Nutzen für die Patienten. Eine Besonderheit von Garadacimab im Vergleich mit bestehenden LTP-Therapieoptionen stellt die subkutane Verabreichung einmal im Monat dar, die durch einen einfachen Fertigen eine hohe

¹ Es wird nur plasmatisches C1-INH betrachtet, da rekombinantes C1-INH nicht als LTP zugelassen ist.

Akzeptanz und Therapieadhärenz ermöglichen kann [7, 17]. Garadacimab ist eine wichtige, wirksame und sichere neue Therapieoption, die den trotz Behandlungsalternativen bestehenden hohen therapeutischen Bedarf decken kann, da nicht alle Patienten mit bestehenden LTP-Optionen frei von HAE-Attacken sind (siehe Modul 3A).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Garadacimab (Andembry [®]) ist zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen (hereditary angioedema, HAE) zugelassen	nein	10.02.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von (Andembry[®]) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht

zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und die Angaben zu den Wirkmechanismen von Garadacimab, C1-INH, Lanadelumab und Berotralstat in Abschnitt 2.1 basieren auf den jeweiligen Fachinformationen und der über eine orientierende Recherche am 20.05.2024 über PubMed identifizierten und entsprechend referenzierten Fachliteratur.

Die Informationen für Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet von Garadacimab in Deutschland wurden der Fachinformation von (Andembry®) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. CSL Behring GmbH (2024): Andembry; Fachinformation. Stand: 02.2025 [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*; 28(1):16-29.
3. Banerji A (2013): The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 111(5):329-36.
4. Minafra FG, Goncalves TR, Alves TM, Pinto JA (2022): The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol*; 62(1):232-9.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
6. Busse PJ, Christiansen SC (2020): Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*; 382(12):1136-48.
7. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, et al. (2023): Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 401(10382):1079-90.
8. McKenzie A, Roberts A, Malandkar S, Feuersenger H, Panousis C, Pawaskar D (2022): A phase I, first-in-human, randomized dose-escalation study of anti-activated factor XII monoclonal antibody garadacimab. *Clin Transl Sci*; 15(3):626-37.
9. Cao H, Biondo M, Lioe H, Busfield S, Rayzman V, Nieswandt B, et al. (2018): Antibody-mediated inhibition of FXIIa blocks downstream bradykinin generation. *J Allergy Clin Immunol*; 142(4):1355-8.
10. Tachdjian R, Li HH, Hsu C, Hakl R, Staubach P, Wieman L, et al. (2023), Early onset of protection against hereditary angioedema attacks from Week 1 with garadacimab in pivotal Phase 3 (VANGUARD) study. *ACAAI Annual Scientific Meeting*.
11. Fijen LM, Bork K, Cohn DM (2021): Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clin Rev Allergy Immunol*; 61(1):66-76.
12. CSL Behring GmbH (2018): Berinert 2000/3000; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 18.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Takeda GmbH (2011): Cinryze 500 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 19.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Takeda GmbH (2018): TAKHZYRO® 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 19.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. BioCryst Ireland Limited (2021): Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 19.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Wong JCY, Chiang V, Lam DLY, Lee E, Lam K, Au EYL, et al. (2023): Long-term prophylaxis for hereditary angioedema: Initial experiences with garadacimab and lanadelumab. *J Allergy Clin Immunol Glob*; 2(4):100166.
17. CSL Behring GmbH (2023): Garadacimab von CSL, der erste Faktor-XIIa-Inhibitor, erhält die Bestätigung der FDA und EMA für die Einreichung. [Zugriff: 19.01.24]. URL: <https://newsroom.csl.com/2023-12-14-CSLs-Garadacimab,-a-First-in-Class-Factor-XIIa-Inhibitor,-Receives-FDA-and-EMA-Filing-Acceptance>.