

Dokumentvorlage, Version vom  
04.04.2024

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

*Garadacimab (Andembry®)*

CSL Behring GmbH

### **Modul 3 A**

*Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden  
Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab  
einem Alter von 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 01.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	72
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	73

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	74
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	78

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation des HAE in verschiedene Typen .....	13
Tabelle 3-2: Zusammenfassende Informationen über bestehende LTP für HAE .....	17
Tabelle 3-3: Anteil der Patienten mit HAE unter Langzeitprophylaxe, die in randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studien attackenfrei blieben .....	20
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz von HAE in Deutschland.....	24
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	25
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation.....	26
Tabelle 3-7: Prognostizierte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	28
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr.....	44
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	48
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	49
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	50
Tabelle 3-17: Durchschnittliche Rate der HAE-Attacken pro Patient pro Jahr unter einer LTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
Tabelle 3-18: Kosten der on-demand-Therapieoptionen .....	53
Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten für die Behandlung einer HAE-Attacke.....	55
Tabelle 3-20: On-demand-Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Behandlung von HAE-Attacken in Abhängigkeit der LTP – Vergleich zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-21 Zusammenfassung von Sicherheitsbedenken .....	70
Tabelle 3-22 Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	70

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 72

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... 76

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Übersicht des therapeutischen Bedarfs beim HAE.....	12
Abbildung 3-2: Klinisches Bild des HAE.....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FXII	Faktor XII
FXIIa	aktivierter Faktor XII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HMWK	hochmolekularen Kininogen (high molecular weight kininogen)
IU	International Unit
IV	Intravenös
LTP	Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis)
mAb	monoklonaler Antikörper
pd	plasmatisch (plasma-derived)
PO	peroral
SC	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
WAO/EAACI	World Allergy Organization/ European Academy of Allergology and Clinical Immunology
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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

Der Nachweis des Zusatznutzens von Garadacimab in diesem Anwendungsgebiet erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), Lanadelumab oder Berotralstat

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Im Rahmen des Beratungsgesprächs nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Ende April 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-042) hat der G-BA für Garadacimab im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- „Routine-Prophylaxe mit C1-INH oder Lanadelumab oder Berotralstat“ [2]

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das zugelassene Anwendungsgebiet entspricht der aktuellen Fachinformation von Garadacimab, Ergebnisse des Beratungsgesprächs mit dem G-BA sind in der zugehörigen Niederschrift dokumentiert (Vorgangsnummer 2024-B-042).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-042 Garadacimab zur Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren - VERTRAULICH.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Übersicht über die Erkrankung

Das HAE ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch wiederkehrende, schmerzhafte und potenziell lebensbedrohliche Angioödem-Attacken (HAE-Attacken) an Haut und Schleimhäuten gekennzeichnet ist [1]. HAE-Attacken können plötzlich und in unregelmäßigen Abständen auftreten und bis zu eine Woche anhalten [2, 3].

Sie können sich an verschiedenen Stellen im Körper manifestieren. HAE-Attacken können lebensbedrohlich sein, wenn sie im Bereich der oberen Atemwege auftreten, da sie Atemnot verursachen und zum Erstickungstod führen können [4]. Bei Patienten mit HAE besteht ein erhöhtes Sterberisiko aufgrund von Kehlkopfattacken, das sich erhöht, wenn keine korrekte Diagnose gestellt wird, weil dann auch keine adäquaten präventiven Maßnahmen eingeleitet werden können [5]. Die akuten Schwellungen (Angioödeme) verursachen Schmerzen, zudem sind sie mit funktionellen Einschränkungen und oft auch Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall assoziiert. Aufgrund der Unvorhersehbarkeit der HAE-Attacken, der verbundenen Schmerzen und dem potenziellen Risiko einer lebensbedrohlichen Atemnot ist das Leben der Patienten auch in attackenfreien Zeiten von der Angst vor HAE-Attacken geprägt (Abbildung 3-1). Diese Angst kann dazu führen, dass Patienten sich in ihrem Alltag stark eingeschränkt fühlen und unter psychischer Belastung leiden. Akute HAE-Attacken führen zu Fehlzeiten in der Schule oder Arbeit sowohl bei Patienten als auch bei betreuenden Familienangehörigen. Die Arbeitsproduktivität bzw. die Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, ist eingeschränkt [6]. Darüber hinaus berichten HAE-Patienten, dass die Erkrankung einen erheblichen Einfluss auf ihre Berufswahl hat und sie somit ihr Bildungspotenzial nicht voll ausschöpfen können [7]. Die Lebensqualität der Patienten ist somit dauerhaft stark beeinträchtigt [3, 7, 8].



Abbildung 3-1: Übersicht des therapeutischen Bedarfs beim HAE.

<sup>1</sup>Bork et al. [5]; <sup>2</sup>Banerji et al. [3] <sup>3</sup>Mendivil et al. [9]; <sup>4</sup>Hahn et al. [10]; <sup>5</sup>Lumry et al. [11]

Neben der spürbaren Symptomatik und der Angst vor schwerwiegenden Konsequenzen sind Ödeme physisch sichtbare Zeichen einer Erkrankung. Je nach Lokalisation ist das für die Patienten extrem unangenehm; treten die Schwellungen z. B. im Gesicht auf, kann diese Entstellung einen kompletten sozialen Rückzug zur Folge haben (Abbildung 3-2).



Abbildung 3-2: Klinisches Bild des HAE

Quelle: CSL Behring

Bei der Behandlung des HAE wird zwischen der Therapie akuter HAE-Attacken mit on-demand-Therapie und der Prävention in Form der Kurzzeit- oder Langzeitprophylaxe (Long-term Prophylaxis, LTP) unterschieden. Die on-demand-Therapie richtet sich gegen bereits bestehende oder sich anbahnende Angioödeme, die von Patienten wahrgenommen werden. Die vorbeugende Prophylaxe zielt dagegen darauf ab, HAE-Attacken gar nicht erst entstehen zu lassen. Eine Kurzzeitprophylaxe wird selektiv vor (operativen) Eingriffen im Kopf-/Halsbereich empfohlen. Unter der LTP, die das Anwendungsgebiet von Garadacimab darstellt, versteht man die regelmäßige Einnahme von Medikamenten als Dauertherapie zur Prävention von HAE-Attacken. Nur mit einer LTP lässt sich eine vollständige Attackenfreiheit und damit ein normales Leben erreichen.

### Pathophysiologie des hereditären Angioödems

Die beim HAE auftretenden Angioödeme sind eine direkte Folge der erhöhten Durchlässigkeit der Blutgefäße. Diese kann verschiedene Ursachen haben, ist aber meist auf einen Mangel oder eine Fehlfunktion des Proteins C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), einem wichtigen Regulator des Komplementsystems, zurückzuführen. Je nach Art des vorliegenden Gendefektes wird das HAE in drei verschiedene Typen eingeteilt, die in Tabelle 3-1 zusammengefasst sind [8]. Neben den beiden C1-INH-abhängigen HAE-Typen I und II gibt es dabei auch C1-INH-unabhängige Formen (nC1-INH), bei denen weder ein Mangel noch eine Dysfunktion des C1-INH vorliegt. Diese HAE-nC1-INH Typ, früher auch als HAE Typ III bezeichnete Ausprägung ist auf verschiedene, bisher nur teilweise identifizierte Mutationen zurückzuführen und wird als HAE mit normalem C1-INH zusammengefasst [12, 13]. Da HAE nC1-INH sehr selten ist, wird dieser Subtyp im Folgenden nicht gesondert beschrieben.

Tabelle 3-1: Klassifikation des HAE in verschiedene Typen

HAE Typ	I	II	nC1-INH (III)
Ursache	Mangel an C1-INH-Protein	C1-INH dysfunktional, mit normaler oder erhöhter Konzentration	Normale Konzentration und Funktion von C1-INH
Häufigkeit	85 %	15 %	Sehr selten
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema) [6].			

HAE Typ I und II wird durch eine Veränderung im Gen SERPING1 verursacht, das den C1-INH kodiert [8]. Diese Veränderung kann autosomal-dominant vererbt werden (ca. 80 % aller HAE-Fälle) oder seltener durch Spontanmutation entstehen (ca. 20 % aller HAE-Fälle) [1]. C1-INH spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung verschiedener Proteasen im Komplementsystem, in der Fibrinolyse und im Kontaktsystem (wie Plasmakallikrein und Gerinnungsfaktor XIIa) [14]. C1-INH ist für die Inhibition des größten Teils von Plasmakallikrein und Faktor XIIa verantwortlich und ist hierdurch der wichtigste Regulator der Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems [8]. Bei akuten HAE-Attacken wird Kallikrein durch den Mangel an C1-INH nicht ausreichend gehemmt, welches normalerweise die Aktivierung von Faktor XII zur aktiven Form (XIIa) inhibiert [8]. Dieser nun vermehrt

vorliegende 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. Das freigesetzte Bradykinin erhöht die Durchlässigkeit der Blutgefäße, wodurch vermehrt intravasale Flüssigkeit austritt und sich die charakteristischen Angioödeme bilden, die die schmerzhaften HAE-Attacken auslösen [8]. HAE-Attacken könnten verhindert werden, indem der Dysregulation des Kallikrein-Kinin-Systems entgegengewirkt und damit die übermäßige Freisetzung von Bradykinin gehemmt wird.

### **Diagnose der Erkrankung**

Da das HAE eine sehr seltene Erkrankung ist, wird die Diagnose oft spät gestellt und manche Betroffene erhalten zunächst eine falsche Diagnose. Um das HAE zu diagnostizieren, werden in der Regel eine gründliche Anamnese, körperliche Untersuchungen und spezifische Labortests durchgeführt. Bei Verdacht auf HAE aufgrund des Auftretens wiederholter Angioödeme oder bei familiärer Belastung wird zunächst eine biochemische Diagnostik mit den Parametern C1-INH-Aktivität, C1-INH-Konzentration oder C4-Konzentration durchgeführt [1]. So sind bei Patienten mit HAE Typ I die C1-INH-Konzentration und -Aktivität sowie die Konzentration des Komplementfaktors C4 stark reduziert, während bei Patienten mit HAE Typ II die C1-INH-Konzentration normal oder sogar erhöht ist, während die C1-INH-Aktivität und die C4-Konzentration stark erniedrigt sind [8]. In Fällen, in denen die Diagnose schwierig ist, sollte eine genetische Untersuchung der Patienten durchgeführt werden. Die Suche nach Mutationen im C1-INH-Gen wird kommerziell von verschiedenen genetischen Labors in Deutschland durchgeführt [1].

### **Symptome des hereditären Angioödems**

Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhaftes HAE-Attacken gekennzeichnet [1]. Die ersten HAE-Symptome treten meistens in der Kindheit auf und verschlimmern sich während der Pubertät [8]. Der Gendefekt (SERPING1-Mutation) von HAE ist von Geburt an vorhanden, Symptome sind bei Neugeborenen und Säuglingen jedoch selten [8].

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-Gewebesichten zurück. Die Häufigkeit, der Schweregrad und die Lokalisation der Angioödeme können stark variieren. 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. Bei Kindern treten die ersten HAE-Attacken meistens als Angioödem der Haut auf. Angioödeme des Abdomens können bei Kindern oft unentdeckt bleiben, da Bauchschmerzen bei Kindern sowieso häufig auftreten. Ein Angioödem der oberen Atemwege kann bei Kindern, wegen des geringen Durchmessers der Atemwege, schnell zum Ersticken führen [8].

Anzeichen einer sich anbahnenden HAE-Attacke sind wiederkehrende Hautschwellungen ohne Juckreiz oder Erythem und/oder wiederkehrende starke Bauchschmerzen, Erbrechen oder Diarrhöe [15]. Auch Müdigkeit und Unwohlsein werden häufig als Vorboten einer beginnenden

HAE-Attacke genannt. Die Wahrnehmung der Vorzeichen ist individuell und variiert von Patient zu Patient [1]. HAE-Attacken treten spontan auf und die genaue Ursache ist meist nicht zu definieren. Es sind jedoch verschiedene mögliche Auslösefaktoren für HAE-Attacken beschrieben [1, 8]. Dazu gehören Stress, hormonelle Veränderungen aufgrund der Menstruation oder einer Schwangerschaft, Infektionen, Verletzungen, Operationen und bestimmte Medikamente wie ACE-Inhibitoren [1]. Der Schweregrad von HAE-Attacken ist klinisch nicht definiert und beruht auf der subjektiven Wahrnehmung der Auswirkungen der HAE-Attacken. HAE-Attacken sind durch ein ausgeprägtes Spannungsgefühl und im fortgeschrittenen Verlauf durch Schmerzen und Brennen gekennzeichnet. Neben den Hautsymptomen treten bei den meisten Patienten unregelmäßig gastrointestinale Symptome auf, wobei krampfartige, massive Bauchschmerzen und Übelkeit am häufigsten sind, oft begleitet von Brechreiz und Erbrechen [1]. Die Schwere und der Verlauf von HAE-Attacken können selbst bei Familienmitgliedern mit der gleichen Mutation sehr unterschiedlich sein. Lebensgefährlich kann es werden, wenn sich Angioödeme im Bereich der oberen Atemwege insbesondere des Kehlkopfes bilden und somit die Atmung beeinträchtigen. Obwohl solche HAE-Attacken im Vergleich zu einer Manifestation an anderen Körperstellen seltener sind, sind diese mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden. Obwohl nur < 1 % der HAE-Attacken im Bereich des Kehlkopfes auftreten, erleiden mehr als 50 % der Patienten mit HAE mindestens eine Kehlkopfattacke im Laufe ihres Lebens [16]. Diese lebensbedrohlichen Kehlkopfattacken können sich in jedem Alter ereignen [5]. Aufgrund des akuten Mortalitätsrisikos ist es für HAE-Patienten gefährlich, wenn die Krankheit lange undiagnostiziert bleibt, da erst durch die Diagnose die notwendigen Behandlungsschritte eingeleitet werden können. Eine Kehlkopfattacke kann die erste HAE-Attacke sein, die ein Patient erlebt [5]. Bei diesen undiagnostizierten und unbehandelten Patienten liegt der Anteil der Todesfälle im Zusammenhang mit einer HAE-Attacke im Kehlkopfbereich bei ca. 30 % [5]. Aufgrund der Unvorhersehbarkeit der HAE-Attacken ist die Lebensqualität der Patienten durch ständige Angstzustände bis hin zu schweren Depressionen beeinträchtigt [8].

Zusammenfassend ist HAE eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung. Die Betroffenen leiden akut unter den Schmerzen und funktionellen Symptomen, die durch die HAE-Attacken verursacht werden, und zusätzlich dauerhaft unter der ständigen Angst vor den schmerzhaften und potenziell lebensbedrohlichen HAE-Attacken. Das HAE ist mit Einschränkungen der Lebensqualität während und zwischen den HAE-Attacken verbunden. HAE ist eine genetische, derzeit unheilbare Erkrankung. Die Folge ist, dass die Patienten ein ganzes Leben lang von den Konsequenzen betroffen sind und somit auch ihr Leben danach ausrichten müssen. Bereits in der Schule können Fehlzeiten, entweder aufgrund der schweren Symptomatik oder aufgrund von Scham wegen entstellender Schwellungen, schlechte Leistungen und einen schlechten oder keinen Schulabschluss zur Folge haben. Einen Beruf, der eine hohe Belastbarkeit und Zuverlässigkeit erfordert, trauen sich HAE-Patienten oft nicht zu [15]. Betroffene berichten häufig von verpassten Bildungs- und Karrierechancen, die sich negativ auf die finanzielle Sicherheit und auch auf die Psyche auswirken [6].

Das primäre Ziel der HAE-Behandlung ist die vollständige Kontrolle der Erkrankung und die Normalisierung des Lebens der Patienten. Eine vollständige Kontrolle der Krankheit bedeutet, dass HAE-Patienten keine HAE-Attacken mehr erleiden[6].

### ***Therapie des hereditären Angioödems***

HAE-Attacken sind schwerwiegende, schmerzhaft und potenziell lebensbedrohliche Ereignisse. Ein zentrales Charakteristikum des HAE ist die Unvorhersehbarkeit der Krankheit durch die mitunter plötzlich auftretenden HAE-Attacken. Daher wirkt sich die Erkrankung während, aber auch zwischen den HAE-Attacken stark auf die Lebensqualität der Betroffenen aus [8]. Bei der Behandlung des HAE kann zwischen den folgenden Therapieformen unterschieden werden:

- On-Demand-Therapie: Therapie akuter HAE-Attacken, die sich gegen bereits bestehende oder sich anbahnende Angioödeme richtet, die vom Patienten bereits wahrgenommen werden.
- Prävention in Form einer Kurzzeitprophylaxe: zeitlich begrenzter, präventiver Behandlungsansatz mit dem Ziel, das Risiko eines Angioödems in Situationen zu minimieren, in denen ein erhöhtes Risiko für einen HAE-Attacke besteht. Eine Kurzzeitprophylaxe wird vor medizinischen, chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen sowie vor anderen individuellen, Angioödem-auslösenden Ereignissen empfohlen.
- Langzeitprophylaxe (Long-term Prophylaxis, LTP): Unter der LTP, die das Anwendungsgebiet von Garadacimab darstellt, versteht man die präventive, regelmäßige Anwendung von Medikamenten als Dauertherapie zur Vermeidung von HAE-Attacken.

Das angestrebte Behandlungsziel ist die vollständige Kontrolle des HAE durch das Erreichen einer vollständigen Freiheit von HAE-Attacken (Attackenfreiheit) [8]. Nur mit einer LTP lässt sich eine vollständige Attackenfreiheit und damit ein normales Leben erreichen. Die Entscheidung über die Anwendung einer LTP ist patientenindividuell unter Berücksichtigung der Krankheitslast, der Lebensqualität, der Kontrolle der Erkrankung und der individuellen Präferenz des Patienten abzuwägen [8].

Für die Behandlung des HAE in Deutschland stammen die relevantesten Empfehlungen aus der internationalen Leitlinie der World Allergy Organization (WAO) und European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [8] sowie der deutschen S1-Leitlinie zum HAE [1]. Letztere stammt jedoch aus dem Jahr 2018 und die Gültigkeit ist 2023 abgelaufen – entsprechend sind die in den letzten Jahren hinzugewonnene Evidenz und Erkenntnisse unzureichend abgebildet.

Auf Basis der internationalen Leitlinie werden die folgenden Wirkstoffe als LTP beim HAE empfohlen (Tabelle 3-2):

- plasmatisches (pd) C1-INH<sup>1</sup> (Berinert<sup>®2</sup> und Cinryze<sup>®</sup>),
- Lanadelumab
- Berotralstat

Diese zielen entweder auf die Substitution des C1-INH-Mangels (Berinert<sup>®</sup> und Cinryze<sup>®</sup>) oder die Hemmung der Bradykinin-Freisetzung durch Plasmakallikrein ab (Lanadelumab und Berotralstat) [8, 17]. Neben dem unterschiedlichen Wirkmechanismus variieren die Wirkstoffe auch hinsichtlich ihrer Anwendungsart und der Häufigkeit der Dosierung. Die Verabreichung von C1-INH erfolgt zweimal wöchentlich subkutan (Berinert<sup>®</sup>) oder intravenös (Cinryze<sup>®</sup>) [18, 19]. 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 [20]. Berotralstat wird täglich oral als Hartkapsel eingenommen [21].

In der nicht mehr gültigen deutschen S1-Leitlinie wird zusätzlich eine Behandlung mit Tranexamsäure (Cyklokapron<sup>®</sup> als LTP), Androgenen oder Gestagenen empfohlen, was nach den Empfehlungen der WAO/EAACI-Leitlinie nicht mehr dem aktuellen Therapiestandard entspricht und nicht Bestandteil der festgelegten zVT ist [8].

Tabelle 3-2: Zusammenfassende Informationen über bestehende LTP für HAE

	<b>Cinryze<sup>®</sup></b>	<b>Berinert 2000/3000<sup>®</sup></b>	<b>Lanadelumab</b>	<b>Berotralstat</b>	<b>Garadacimab</b>
Jahr der Zulassung (EMA)	2011	2017	2018	2021	2025
Arzneimittel	C1-INH (human)	C1-INH (human)	Lanadelumab	Berotralstat	Garadacimab
Quelle	Humanplasma	Humanplasma	human, mAb	Kleines Molekül	human, mAb
Wirkmechanismus	C1-INH-Substitution	C1-INH-Substitution	Kallikrein-Inhibitor	Kallikrein-Inhibitor	Faktor XIIa-Inhibitor
Anwendungsroute	IV	SC	SC	PO	SC
Formulierung	Pulver und Lösungsmittelfläschchen zur Rekonstitution	Pulver und Lösungsmittelfläschchen zur Rekonstitution	Fläschchen mit Lösung zum Aufziehen oder Fertigspritze	Kapsel	Fertigpen
Selbstverabreichung	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Quelle: Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs [18-22] IV: Intravenös; mAb: monoklonaler Antikörper; PO: peroral; SC: subkutan					

<sup>1</sup> Im Weiteren wird nur plasmatisches C1-INH betrachtet, da rekombinantes C1-INH nicht als LTP zugelassen ist.

<sup>2</sup> Im Weiteren wird nur Berinert 2000/3000 betrachtet, da nur dieses für eine LTP zugelassen ist. Die geringere Wirkstärke (Berinert 500/1500) stellt eine on-demand-Therapie dar.

### Charakterisierung der Zielpopulation

Garadacimab zeigt einen klinisch signifikanten Behandlungseffekt bei Patienten mit HAE [23]. Die Zielpopulation von Garadacimab umfasst entsprechend der Fachinformation Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken, für die eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommt [22].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### 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 [8, 24]. 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 (Tabelle 3-3). 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 (Tabelle 3-3). In der Studie HELP erreichen unter Lanadelumab je nach Dossierungsintervall zwischen 31 und 44 % der Patienten die Attackenfreiheit (Tabelle 3-3).

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 (Tabelle 3-3). Dies stellt einen deutlichen therapeutischen Fortschritt dar, ermöglicht eine bessere Kontrolle des HAE und führt zu einer Verringerung der schwerwiegenden Gesundheitsrisiken sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen [25].

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 [26].

So wurde speziell Cinryze<sup>®</sup> als Medikament genannt, bei dem der belastende intravenöse Verabreichungsweg ein häufiger Grund für das Absetzen war [26]. Die Patienten gaben an, dass die regelmäßigen Injektionen eine zusätzliche Belastung darstellen und ihren Alltag beeinträchtigen. Die intravenöse Verabreichung bei Cinryze<sup>®</sup> 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 [20, 21]. 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 [27].

Tabelle 3-3: Anteil der Patienten mit HAE unter Langzeitprophylaxe, die in randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studien attackenfrei blieben

Studie	Anzahl der Patienten	Bezeichnung der LTP	Anteil der attackenfreien Patienten, %	
			LTP	Komparator
VANGUARD [28]	64	Garadacimab	61,5	0
APeX-2 [29].	80	Berotrastat	5	2,6
APeX-J [29].	13	Berotrastat	0	0
HELP <sup>a</sup> [28]	125	Lanadelumab 300 mg Q4W	31	2
		Lanadelumab 300 mg Q2W	44	
COMPACT <sup>b</sup> [28]	90	C1-INH (Berinert 2000/3000®) 60 I.E./kg	40	0
SAHARA [30]	58	C1-INH Cinryze®	37,5	8,8

a: Laut Fach-information von Lanadelumab ist eine Dosis von 300 mg vorgesehen. Entsprechend werden die Ergebnisse der Studie HELP mit einer Dosis in Höhe von 150 mg nicht berücksichtigt

b: Laut Fach-information des C1-INH (Berinert 2000/3000®) ist eine Dosis von 60 I.E./kg vorgesehen. Entsprechend werden die Ergebnisse der Studie COMPACT mit einer Dosis in Höhe von 40 I.E./kg nicht berücksichtigt.

I.E.: Internationale Einheiten; LTP: Langzeitprophylaxe; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen

### 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 Fertigpen 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 [23]. Es bindet an die katalytische Domäne von FXIIa und hemmt dadurch dessen proteolytische Aktivität [31]. 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 Angioödemern 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 [32]. 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 [22, 23, 33, 34]. Die Behandlung mit Garadacimab führte zu einer signifikanten Reduktion der HAE-Attacken, und eine große Anzahl von Patienten (61,5 %) erreichte das primäre Behandlungsziel bei HAE, nämlich Attackenfreiheit während der Behandlung [23].

Durch die Verwendung eines Fertigpens 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an.*

*Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Beim HAE handelt es sich um eine seltene Erkrankung, deren Prävalenz und Inzidenz in Deutschland bisher nicht systematisch erfasst wurden. Es gibt keine Daten aus deutschen Krankheitsregistern oder ähnlich verlässliche Quellen wie epidemiologische Studien zum HAE mit deutschen Daten. Auch international ist die Datenlage unsicher, was bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab und Berotralstat diskutiert wurde [35, 36]. Diese Unsicherheiten bestehen weiterhin. Entsprechend liegen auch keine erweiterten Angaben zu alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschieden bzw. sonstigen Unterscheidungskriterien für die Prävalenz und Inzidenz vom HAE vor.

### **Prävalenz und Inzidenz**

Die Prävalenz von HAE-C1-INH wird weltweit auf 1 von 10.000 bis 1 von 150.000 Personen geschätzt, wobei 1 von 50.000 Personen die am häufigsten veröffentlichte Schätzung ist [1, 8]. Im Review von Aygören-Pürsün et al. werden Prävalenzdaten aus mehreren europäischen Ländern (Dänemark, Griechenland, Italien, Norwegen, Schweden und Spanien) zusammengefasst, die auf bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Studien beruhen [37]. Die Prävalenz vom HAE variiert in den untersuchten Ländern. Dabei wird die niedrigste Prävalenzrate von 1,07 pro 100.000 aus Griechenland gemeldet, während der höchste in diesen Quellen genannte Wert von 1,56 pro 100.000 aus einer Erhebung in Schweden stammt. In früheren G-BA-Verfahren wurde zusätzlich auf eine nicht veröffentlichte Expertenbefragung Bezug genommen, bei der eine Prävalenzrate von 1,92 pro 100.000 von deutschen klinischen Experten ermittelt wurde [36, 38]. Dieser Wert stimmt mit dem am häufigsten genannten Wert in der Literatur von 1 pro 50.000 Personen gut überein und wird im vorliegenden Dossier als Obergrenze verwendet.

Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen bekannt, und auch Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [1]. Zusammenfassend liegt die berichtete Prävalenz der HAE zwischen 1,07 bis 1,92 Patienten pro 100.000 Personen.

In den früheren Verfahren zu Lanadelumab und Berotralstat wurde die Inzidenz aus der Prävalenz abgeleitet [38, 39]. Die Inzidenzrate von HAE wurde im Lanadelumab-Dossier auf 0,006 bis 0,012 pro 100 000 Personen und im Berotralstat-Dossier auf 0,008 bis 0,011 pro 100.000 Personen geschätzt [29, 40]. Es wurden keine neuen Quellen identifiziert, die seit der letzten Nutzenbewertung veröffentlicht wurden. Daher wurde im vorliegenden Dossier ein analoges Vorgehen gewählt.

Bei dem HAE handelt es sich um eine sehr seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die in ca. 75 % der Fälle familiär gehäuft auftritt und in ca. 25 % der Fälle durch spontane Mutationen im SERPING1-Gen verursacht wird [8]. Wenn HAE autosomal-dominant vererbt

wird, bedeutet dies, dass das betroffene Gen auf einem autosomalen Chromosom liegt und dass nur ein mutiertes Allel benötigt wird, um die Krankheit auszulösen. Wenn ein Elternteil an HAE leidet und in Bezug auf das Merkmal heterozygot ist, besteht für jedes Kind eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu erben. Dies bedeutet, dass näherungsweise die Hälfte der Nachkommen von Patienten mit HAE die Krankheit entwickeln wird. Etwa 25 % aller HAE-Erkrankungen sind jedoch auf eine spontane Mutation zurückzuführen, d. h. diese Patienten sind bei der Berechnung der Inzidenzrate aus der Prävalenz zusätzlich zu berücksichtigen [37, 41].

Die aus der Literatur ermittelte Prävalenz und die daraus berechnete Inzidenz sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Es wurden dazu die aktuellen Daten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Gesamtbevölkerung Deutschlands herangezogen [42]. Bei einer Einwohnerzahl von 84.708.010 in Deutschland ergeben sich aus der Prävalenzrate von 1,07 bis 1,92 Patienten pro 100.000 Personen (siehe vorheriger Abschnitt), 907 bis 1.627 Patienten mit HAE.

Da keine belastbaren Literaturdaten zur Inzidenz von HAE vorliegen, wird die Inzidenz ausgehend von der Prävalenz bestimmt. Dazu wird im ersten Schritt die Lebendgeburtenrate in Deutschland berechnet. In Deutschland wurden im Jahr 2023 gemäß DESTATIS 692.898 Kinder lebend geboren [43]. Dies bedeutet, dass bei einer Bevölkerung von 84.708.010 Personen eine Lebendgeburtenrate von 0,82 % vorliegt. Unter der Annahme, dass die Geburtenrate von HAE-Patienten der Geburtenrate in der Gesamtbevölkerung entspricht, kann dieser Wert zur Schätzung der Inzidenz herangezogen werden. Ausgehend von 907 bis 1.627 Patienten mit HAE in Deutschland entspricht dies etwa 8 bis 14 Lebendgeburten pro Jahr von Patienten mit HAE. Aufgrund der autosomal-dominanten Vererbung wird die Krankheit an etwa 50 % der Nachkommen weitergegeben, womit im Durchschnitt 4 bis 7 Kinder pro Jahr betroffen sind. Zusätzlich können 20 bis 25 % aller HAE-Erkrankungen auf de novo Mutationen zurückgeführt werden, was jeweils einer bis drei weiteren Lebendgeburten entspricht. Zusammengefasst dürften pro Jahr in Deutschland etwa 5 bis 10 Patienten mit HAE geboren werden. Insgesamt ergibt sich daher eine Inzidenzrate von 0,006 bis 0,012 pro 100.000 Einwohner.

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz von HAE in Deutschland

	Untere Grenze der Spanne	Obere Grenze der Spanne
Prävalenzrate	1,07 pro 100.000 <sup>a</sup>	1,92 pro 100.000 <sup>b</sup>
Betroffene Patienten in der deutschen Bevölkerung	$1,07 \times (84.708.010^c / 100.000) = 907$	$1,92 \times (84.708.010^c / 100.000) = 1.627$
Patienten mit HAE	907	1.627
Lebendgeburt Patienten mit HAE	$907 \times 0,82 \% = 8$	$1.627 \times 0,82 \% = 14$
Kinder mit vererbter HAE-Erkrankung (50 % der Nachkommen)	$8 \times 50 \% = 4$	$14 \times 50 \% = 7$
Kinder mit de novo Mutation: (20-25 % aller Fälle)	$(4/80 \%) \times 20 \% = 1$	$(7/75 \%) \times 25 \% = 3$
Inzidenz in der Gesamtpopulation	$4 + 1 = 5$	$7 + 3 = 10$
Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner)	0,006	0,012
<p>a: Die untere Grenze der Spanne wurde der Publikation von Aygören-Pürsün et al. entnommen [37; Seite 6].</p> <p>b: Die obere Grenze der Spanne wurde in einer Expertenbefragung die im Rahmen des Nutzendossiers von Lanadelumab erhoben wurde [36; Seite 7].</p> <p>c: Für die Berechnung wurde eine Einwohneranzahl in Deutschland von 84.708.010 (Stand: 30.06.2024) angenommen [42; Seite 1].</p> <p>Für die Berechnung wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema).</p>		

### ***Unsicherheit in den Betrachtungen zu Prävalenz und Inzidenz***

Beim HAE handelt es sich um eine seltene Erkrankung, deren Prävalenz und Inzidenz in Deutschland bisher nicht systematisch erfasst wurden. Es gibt keine Daten aus deutschen Krankheitsregistern oder ähnlich verlässliche Quellen wie epidemiologische Studien zum HAE mit deutschen Daten. Auch international ist die Datenlage unsicher, was bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab und Berotralstat diskutiert wurde [35, 44]. Die Angaben zur Prävalenz sind daher mit Unsicherheit behaftet.

Da sich die Inzidenzdaten auf die Prävalenzdaten beziehen, sind die geschätzten Inzidenzdaten ebenfalls unsicher. Zudem sind die Angaben zum Prozentsatz der Patienten mit HAE, die HAE aufgrund einer de novo Mutation entwickeln, mit Unsicherheit behaftet, da sie sich auf nur eine Literaturangabe beziehen. Im Rahmen dieses Dossiers wird den Unsicherheiten durch die Angabe der Spanne Rechnung getragen. Zudem beruht die Schätzung der Größe der Zielpopulation auf der Prävalenz, so dass die Unsicherheiten, die in Bezug auf die Inzidenz bestehen, nur eine untergeordnete Rolle spielen.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich*

*das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertende Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Garadacimab (Andembry®)	162 bis 508	141 bis 442

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Zielpopulation von Garadacimab umfasst Patienten mit HAE über 12 Jahren, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen. Die Ausgangslage bildet die im vorherigen Abschnitt auf Basis der Prävalenz berechnete Anzahl der Patienten mit HAE in Deutschland (siehe Tabelle 3-5). Die weitere Berechnung erfolgt in drei Schritten, die in Tabelle 3-6 zusammengefasst sind und im Folgenden beschrieben werden.

### **Schritt 1: Patienten, die für eine Langzeit-Prophylaxe in Frage kommen**

Die internationale Leitlinie der WAO/EAACI empfiehlt die individuelle Entscheidung für eine Langzeitprophylaxe bei allen Patienten mit HAE [8]. In den bisherigen Nutzenbewertungen von Lanadelumab und Berotralstat wurde ein Anteil von 20 % und 35 % der Patienten mit HAE beschrieben, die für eine LTP in Frage kommen [41]. In einem aktuellen Review zu HAE von Mendivil et al. wird der Anteil der für eine LTP geeigneten Patienten mit HAE für Deutschland mit 28,9 % angegeben und liegt damit in dem Bereich, der in den vorherigen Verfahren angegeben ist [26]. Dementsprechend wird für die Berechnung der Gesamtpopulation ein

Anteil von 20 % bzw. 35 % der Patienten mit HAE angenommen, die für eine LTP in Frage kommen. (siehe Tabelle 3-6).

### Schritt 2: Patienten $\geq 12$ Jahre

Die Zielpopulation für die Anwendung von Garadacimab ist gemäß der zugelassenen Indikation Patienten mit HAE ab einem Alter von 12 Jahren [22]. Patienten aus Schritt 1 unter 12 Jahren entsprechen daher nicht der Zielpopulation. Beim HAE handelt es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung ohne deutliche Einschränkung der Lebenserwartung, entsprechend ist davon auszugehen, dass das Durchschnittsalter der Betroffenen dem der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Anhand der DESTATIS-Daten zur Altersstruktur der Bevölkerung wurde ermittelt, wie viele Personen in Deutschland im Jahr 2023 mindestens 12 Jahre alt waren. Demnach sind 75.098.815 Personen älter als 12 Jahre, was 89 % der Gesamtbevölkerung entspricht [45]. Dieser Anteil wurde für die Berechnung der Zielpopulation verwendet (Tabelle 3-6).

### Schritt 3: GKV-Patienten

Im letzten Schritt wird der Anteil an Patienten in der GKV ermittelt. Laut den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sind 73.630.000 Personen im Jahr 2023 in der GKV versichert, was 86,9 % der Gesamtbevölkerung entspricht [46]. Daraus ergibt sich für Garadacimab eine Zielpopulation von 141 bis 442 Patienten mit HAE, die in der GKV versichert sind.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation

	Untere Grenze der Spanne	Obere Grenze der Spanne
Prävalenz des HAE in der Gesamtbevölkerung	907	1.627
<b>Schritt 1: Patienten, die für eine Langzeit-Prophylaxe in Frage kommen</b>		
Patienten, die für eine Langzeit-Prophylaxe in Frage kommen (Gesamtpopulation)	$907 \times 20 \% = 182$	$1.627 \times 35 \% = 570$
<b>Schritt 2: Patienten <math>\geq 12</math> Jahre</b>		
Patienten, die für eine Langzeit-Prophylaxe in Frage kommen ( $\geq 12$ Jahre) <sup>c</sup>	$182 \times 89 \% = 162$	$570 \times 89 \% = 508$
<b>Schritt 3: GKV-Patienten</b>		
GKV-Patienten, die für eine Langzeit-Prophylaxe in Frage kommen ( $\geq 12$ Jahre)	$162 \times 86,9 \% = 141$	$508 \times 86,9 \% = 442$
Die entsprechenden Angaben zu den Berechnungsannahmen sind in den vorherigen Abschnitten beschrieben. Für die Berechnung wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)		

### Unsicherheiten der Berechnung

Die Herleitung erfolgt auf Basis der Prävalenz, womit die bereits im vorherigen Abschnitt diskutierte Unsicherheit dieser Angaben auch für die Berechnung gilt. Zudem gibt es keine allgemeingültigen Kriterien, wann ein Patient mit HAE für eine LTP in Frage kommt – laut

Leitlinie soll eine LTP bei Patienten mit HAE patientenindividuell in Betracht gezogen werden unter Berücksichtigung der Krankheitslast, der Lebensqualität, der Kontrolle der Erkrankung und der individuellen Präferenz des Patienten [8]. In der vorliegenden Herleitung der Zielpopulation wurde zur Berechnung der Patientenzahl auf Angaben aus der Literatur und einer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durchgeführten Expertenbefragung zurückgegriffen.

Weiterhin basiert die Herleitung auf der Annahme, dass die Altersstruktur der HAE-Patienten in Deutschland denen der Gesamtbevölkerung entspricht. Inwieweit das erhöhte Mortalitätsrisiko von HAE, insbesondere bei HAE-Attacken im Kehlkopfbereich bei bislang nicht-diagnostizierten Patienten, diese Annahme verletzt, ist auf Basis der vorliegenden Evidenz jedoch nicht final abzuschätzen.

Auf Grund dieser Faktoren ergibt sich eine gewisse Unsicherheit für die Größe der Zielpopulation, der jedoch durch die Angabe von Spannen bestmöglich Rechnung getragen wurde. Die ermittelte Patientenzahl ist vergleichbar mit den Angaben in den früheren Beschlüssen zu Lanadelumab und Berotralstat [47, 48].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Studien zur Veränderung der Zahl der GKV-Patienten mit HAE über einen definierten Zeitraum in Deutschland konnten im Rahmen der Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Da es sich beim HAE um eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung handelt, ist in den nächsten Jahren nicht mit einer wesentlichen Änderung der Zielpopulation zu rechnen.

Unter der Annahme, dass Inzidenz und Prävalenz konstant bleiben, wird die Veränderung der Zahl der GKV-Patienten mit HAE anhand der Bevölkerungsprognose für die nächsten fünf Jahre [49] berechnet (Tabelle 3-7). Die Berechnung ergab eine Spanne von 140 bis 438 Patienten und damit keine wesentliche Änderung der Größe der Zielpopulation.

Tabelle 3-7: Prognostizierte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre

Grenze der Spanne	Jahre					
	2025	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Prävalenz des HAE in der Gesamtbevölkerung</b>						
Untere Spanne	1,07 <sup>a</sup> × (84.000.900 <sup>c</sup> /100.000) = 899	1,07 <sup>a</sup> × (83.969.100 <sup>c</sup> /100.000) = 899	1,07 <sup>a</sup> × (83.917.100 <sup>c</sup> /100.000) = 898	1,07 <sup>a</sup> × (83.845.100 <sup>c</sup> /100.000) = 898	1,07 <sup>a</sup> × (83.753.800 <sup>c</sup> /100.000) = 897	1,07 <sup>a</sup> × (83.643.500 <sup>c</sup> /100.000) = 895
Obere Spanne	1,92 <sup>b</sup> × (84.000.900 <sup>c</sup> /100.000) = 1.613	1,92 <sup>b</sup> × (83.969.100 <sup>c</sup> /100.000) = 1.613	1,92 <sup>b</sup> × (83.917.100 <sup>c</sup> /100.000) = 1.612	1,92 <sup>b</sup> × (83.845.100 <sup>c</sup> /100.000) = 1.610	1,92 <sup>b</sup> × (83.753.800 <sup>c</sup> /100.000) = 1.609	1,92 <sup>b</sup> × (83.643.500 <sup>c</sup> /100.000) = 1.606
<b>Schritt 1: Patienten, die für eine Langzeit-Prophylaxe in Frage kommen</b>						
Untere Spanne	899 × 20 % = 180	899 × 20 % = 180	898 × 20 % = 180	898 × 20 % = 180	897 × 20 % = 180	895 × 20 % = 179
Obere Spanne	1.613 × 35 % = 565	1.613 × 35 % = 565	1.612 × 35 % = 565	1.610 × 35 % = 564	1.609 × 35 % = 564	1.606 × 35 % = 563
<b>Schritt 2: Patienten ≥ 12 Jahre</b>						
Untere Spanne	180 × 89 % = 161	179 × 89 % = 160				
Obere Spanne	565 × 89 % = 503	565 × 89 % = 503	565 × 89 % = 503	564 × 89 % = 502	564 × 89 % = 502	563 × 89 % = 502
<b>Schritt 3: GKV-Patienten</b>						
Untere Spanne	161 × 86,9 % = 140	160 × 86,9 % = 140				
Obere Spanne	503 × 86,9 % = 438	503 × 86,9 % = 438	503 × 86,9 % = 438	502 × 86,9 % = 437	502 × 86,9 % = 437	502 × 86,9 % = 437
<p>a: Die untere Grenze der Spanne wurde der Publikation von Aygören-Pürsün et al. entnommen [37; Seite 6].</p> <p>b: Die obere Grenze der Spanne wurde in einer Expertenbefragung die im Rahmen des Nutzendossiers von Lanadelumab erhoben wurde [36; Seite 7].</p> <p>c: Grundlage für die Berechnung ist die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Destatis (Stand: 13.12.2024, BEV-VARIANTE-01: Geburten und LE moderat, WS niedrig (G2L2W1)) [49; Seite 1].</p> <p>Für die Berechnung wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>						

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Garadacimab (Andembry®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE)	Beträchtlich	141 bis 442
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Zur Herleitung wird entsprechend auf die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der HAE in Deutschland wurde im April 2024 eine orientierende bibliographische Recherche in MEDLINE via PubMed durchgeführt. Die Beschreibung der Erkrankung sowie die Ableitung des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Basis aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet sowie medizinischer Fachpublikationen, die per orientierender Literaturrecherche identifiziert wurden und an den entsprechenden Stellen referenziert werden.

Angaben zu Prävalenz und Inzidenz und für die Berechnung der Größe der Zielpopulation genutzte Werte entstammen ebenfalls den medizinischer Fachpublikationen, die per orientierender Literaturrecherche identifiziert wurden und an den entsprechenden Stellen referenziert werden. Zusätzlich wird auf offizielle Daten des Statistischen Bundesamtes sowie der Gesetzlichen Krankenversicherung zurückgegriffen. Weitere Informationen wurden den verschiedenen Dokumenten der Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Lanadelumab und Berotralstat entnommen, die auf der Website des G-BA veröffentlicht wurden. Diese sind ebenfalls entsprechend referenziert.

Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Zur Herleitung wird entsprechend auf die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. 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.
2. Gower RG, Busse PJ, Aygoren-Pursun E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, et al. (2011): Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J*; 4(2 Suppl):S9-S21.
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. Bork K, Hardt J, Witzke G (2012): Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 130(3):692-7.
6. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. (2014): Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*; 9:99.
7. Lumry WR, Settipane RA (2020): Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*; 41(Suppl 1):S08-S13.
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
9. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. (2021): Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*; 16(1):94.
10. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, Mayer B, Schauf L, Hoffmann TK, et al. (2018): Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges*; 16(12):1443-9.
11. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. (2018): Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1733-41 e3.
12. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J (2020): Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*; 15(1):289.
13. Greve J, Kinaciyani T, Maurer M, Dillenburger B, Recke A, Schöffl C (2022): Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Allergo Journal International*; 31(7):233-42.
14. Schoenfeld AK, Lahrsen E, Alban S (2016): Regulation of Complement and Contact System Activation via C1 Inhibitor Potentiation and Factor XIIa Activity Modulation by Sulfated Glycans - Structure-Activity Relationships. *PLoS One*; 11(10):e0165493.
15. Aygoren-Pursun E, Bork K (2019): Hereditary angioedema. (*Hereditäres Angioödem*). *Internist (Berl)*; 60(9):987-95.
16. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J (2006): Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*; 119(3):267-74.
17. 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.
18. CSL Behring GmbH (2018): Berinert 2000/3000; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 18.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. 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>.
20. 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>.
21. BioCryst Ireland Limited (2021): Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 19.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

22. CSL Behring GmbH (2024): Andembry; Fachinformation. Stand: 02.2025 [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. 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.
24. Maurer M, Aygoren-Pursun E, Banerji A, Bernstein JA, Balle Boysen H, Busse PJ, et al. (2021): Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol*; 148(6):1526-32.
25. Magerl M, Martinez-Saguer I, Schauf L, Pohl S, Brendel K (2024): The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Front Med (Lausanne)*; 10:1274397.
26. Mendivil J, DerSarkissian M, Banerji A, Diwakar L, Katelaris CH, Keith PK, et al. (2023): A multicenter chart review of patient characteristics, treatment, and outcomes in hereditary angioedema: unmet need for more effective long-term prophylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 19(1):48.
27. Cohn DM, Renne T (2024): Targeting factor XIIa for therapeutic interference with hereditary angioedema. *J Intern Med*; 296(4):311-26.
28. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, et al. (2024): Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*; 67(1-3):83-95.
29. BioCryst Ireland Limited (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Berotralstat (ORLADEYO®), Modul 4 A. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021\\_06\\_03\\_Modul4A\\_Berotralstat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021_06_03_Modul4A_Berotralstat.pdf).
30. Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH, Bernstein JA, Jacobs J, Moldovan D, et al. (2019): Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 7(5):1610-8.e4.
31. 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.
32. 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.
33. 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*.
34. Magerl M, Reshef A, Staubach P, Guilarte M, Nenci C, Glassman F, et al. (2024), Garadacimab provides early onset of protection against HAE attacks from Week 1 after first administration. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; Valencia, Spain*.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Berotralstat; Verfahrensnummer D-695. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-8076/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Berotrastat\\_D-695\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8076/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotrastat_D-695_TrG.pdf).
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lanadelumab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (hereditäres Angioödem, Prophylaxe,  $\geq 12$  Jahre)). [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8000/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Lanadelumab\\_D-681\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8000/2021-11-04_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-681_TrG.pdf).
37. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M (2018): Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*; 13(1):73.
38. Takeda GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lanadelumab (Takhzyro®), Modul 3 A. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4714/2021\\_05\\_10\\_Modul3A\\_Lanadelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4714/2021_05_10_Modul3A_Lanadelumab.pdf).
39. BioCryst Ireland Limited (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Berotrastat (ORLADEYO®), Modul 3 A. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4854/2021\\_06\\_03\\_Modul3A\\_Berotrastat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4854/2021_06_03_Modul3A_Berotrastat.pdf).
40. Takeda GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lanadelumab (Takhzyro®), Modul 4 A. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4715/2021\\_05\\_10\\_Modul4A\\_Lanadelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4715/2021_05_10_Modul4A_Lanadelumab.pdf).
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lanadelumab. [Zugriff: 11.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2915/2019-02-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Lanadelumab-D-420.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2915/2019-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Lanadelumab-D-420.pdf).
42. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). [Zugriff: 20.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
43. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. [Zugriff: 20.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lanadelumab; Verfahrensnummer D-420. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5909/2019-08-01\\_AM-RL-XII\\_Lanadelumab\\_D-420\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5909/2019-08-01_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-420_TrG.pdf).
45. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2021. 2023. [Zugriff: 20.06.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/table-toolbar>.

46. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. [Zugriff: 20.06.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lanadelumab; Verfahrensnummer D-420. [Zugriff: 04.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3905/2019-08-01\\_AM-RL-XII\\_Lanadelumab\\_D-420\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3905/2019-08-01_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-420_BAnz.pdf).
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Berotralstat (hereditäres Angioödem). [Zugriff: 11.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5158/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Berotralstat\\_D-695\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5158/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotralstat_D-695_BAnz.pdf).
49. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. [Zugriff: 13.12.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/ffe0c3b9>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Garadacimab (Andembry®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	Kontinuierlich: 1 × pro Monat	12	1	12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	Kontinuierlich: 2 × pro Woche (alle 3 – 4 Tage)	104,3	1	104,3
C1-INH (Cinryze®)		Kontinuierlich: alle 3 oder 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7
Lanadelumab (Takhzyro®)		Kontinuierlich: alle 2 oder 4 Wochen	13 – 26,1	1	13 – 26,1
Berotalstat (Orladeyo®)		Kontinuierlich: 1 × täglich	365	1	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-9 stellt den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Patient pro Jahr dar. Die Darstellung erfolgt für das zu bewertende Arzneimittel Garadacimab (Andembry®) sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT), bestehend aus C1-INH (Berinert 2000/3000®), C1-INH (Cinryze®), Lanadelumab (Takhzyro®) und Berotalstat (Orladeyo®).

Die Behandlung des hereditären Angioödems (HAE) in Form der Langzeitprophylaxe (LTP) erfordert die regelmäßige Einnahme von Medikamenten als Dauertherapie. Die nachfolgende Betrachtung berücksichtigt daher keine initialen Induktionsschemata und legt für die Erhaltungstherapie rechnerisch eine Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) zugrunde.

## Zu bewertendes Arzneimittel

### **Behandlungsmodus von Garadacimab (Andembry®)**

Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Garadacimab (Andembry®) einmal pro Monat. Hieraus resultieren 12 Behandlungstage pro Jahr [1].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### **Behandlungsmodus von C1-INH (Berinert 2000/3000®)**

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit dem C1-INH (Berinert 2000/3000®) zweimal wöchentlich (alle 3 – 4 Tage) [2]. Hochgerechnet resultieren hieraus 104,3 Behandlungstage pro Jahr.

### **Behandlungsmodus von C1-INH (Cinryze®)**

In der Fachinformation ist für den C1-INH (Cinryze®) ein Behandlungsmodus von alle 3 oder alle 4 Tage angegeben. Das Dosisintervall ist gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen [3]. Bei unzureichendem Ansprechen können kürzere Dosisintervalle notwendig sein. Hochgerechnet resultiert hieraus eine Spanne von 91,3 bis 121,7 Behandlungstagen pro Jahr.

Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen der Fertigarzneimittel Cinryze® und Berinert 2000/3000® mit dem Wirkstoff C1-INH, die intravenös bzw. subkutan injiziert werden, der unterschiedlichen Wirkstärken der verfügbaren Fertigarzneimittel und der unterschiedlichen Dosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation, sind die beiden Fertigarzneimittel Cinryze® und Berinert 2000/3000® nicht direkt vergleichbar und gemäß § 129 Abs. 1 SGB V nicht austauschbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind daher beide Fertigarzneimittel für die Bestimmung der Kosten der zVT heranzuziehen.

### **Behandlungsmodus von Lanadelumab (Takhzyro®)**

Gemäß der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beträgt das Behandlungsintervall alle 2 Wochen. Bei Patienten, die unter der Behandlung attackenfrei sind, kann alternativ eine Behandlung mit Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht [4]. Aus dem Behandlungsmodus von alle 2 oder alle 4 Wochen ergibt sich eine Spanne von 13 bis 26,1 Behandlungstagen pro Jahr.

### **Behandlungsmodus von Berotralstat (Orladeyo®)**

Berotralstat (Orladeyo®) wird gemäß Fachinformation einmal täglich oral verabreicht [5]. Aus der täglichen Gabe resultieren 365 Behandlungstage pro Jahr.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Garadacimab (Andembry®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	12	200 mg (1 PEN à 200 mg)	2.400 mg (12 PEN à 200 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	104,3	2.826 I.E. – 4.662 I.E. (1 PLI à 3.000 I.E. – 1 PLI à 2.000 I.E. + 1 PLI à 3.000 I.E.)	294.751,80 I.E. – 486.246,60 I.E. (104,3 PLI à 3.000 I.E. – 104,3 PLI à 2.000 I.E. + 104,3 PLI à 3.000 I.E.)
C1-INH (Cinryze®)		91,3 – 121,7	1.000 I.E. (2 PLI à 500 I.E.)	91.300 I.E. – 121.700 I.E. (182,6 – 243,4 PLI à 500 I.E.)
Lanadelumab (Takhzyro®)		13 – 26,1	300 mg (1 FER à 300 mg)	3.900 mg – 7.830 mg (13 – 26,1 FER à 300 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Berotrastat (Orladeyo®)		365	150 mg (1 HKP à 150 mg)	54.750 mg (365 HKP à 150 mg)
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; FER: Fertigspritze; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HKP: Hartkapsel; I.E.: Internationale Einheiten; PEN: Fertipen; PLI: Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im Allgemeinen ergibt sich der jeweilige Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT aus der Multiplikation der Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr und der Dosisempfehlung pro Behandlungstag gemäß Fachinformation. Für die Berechnung des Verbrauchs im Fall von körperrgewichtabhängigen Dosisempfehlungen werden analog zum Vorgehen des G-BA die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ und die Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes aus dem Jahr 2017 zugrunde gelegt. Der Mikrozensus 2021 weist für Erwachsene ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg aus [6]. Die GBE des Bundes weist für das Jahr 2017 für Jugendliche in einem Alter von 12 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 47,1 kg aus [7]. Der Verbrauch pro Gabe bzw. der Jahresverbrauch pro Patient wird jeweils in Internationalen Einheiten (I.E.) oder in mg angegeben.

Sofern der errechnete Verbrauch einer Therapieoption aufgrund von körperrgewichtabhängigen Dosisempfehlungen nicht exakt durch die verfügbaren Wirkstärken des entsprechenden Arzneimittels abgedeckt werden kann, wird die nächstgrößere, wirtschaftlichste Packungsgrößen-Wirkstärkenkombination für die Kostendarstellung herangezogen. Dementsprechend wird der unmittelbare Verwurf pro Gabe berücksichtigt.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Jahresverbrauch von Garadacimab (Andembry®)*

Die empfohlene Erhaltungsdosis für Garadacimab (Andembry®) beträgt laut Fachinformation 200 mg, verabreicht einmal pro Monat [1]. Dies entspricht einem Fertipen à 200 mg Garadacimab (Andembry®) pro Gabe.

Unter Berücksichtigung von 12 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 2.400 mg (12 Fertigspritzens à 200 mg Garadacimab (Andembry®)) pro Patient.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Jahresverbrauch von C1-INH (Berinert 2000/3000®)***

Die empfohlene Dosis für den C1-INH (Berinert 2000/3000®) beträgt laut Fachinformation 60 I.E./kg Körpergewicht und wird alle 3 – 4 Tage subkutan verabreicht [2]. Gemäß den Angaben der GBE des Bundes aus dem Jahr 2017 weisen Jugendliche in einem Alter von 12 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 47,1 kg auf [7]. Entsprechend ergibt sich eine untere Dosisspanne von 2.826 I.E. (= 60 I.E./kg × 47,1 kg) pro Patient pro Tag, welche mit einer Injektionslösung à 3.000 I.E. verabreicht wird. Gemäß den Angaben des Mikrozensus aus dem Jahr 2021 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77,7 kg [6]. Hieraus ergibt sich eine obere Dosisspanne von 4.662 I.E. (= 60 I.E./kg × 77,7 kg) pro Patient pro Tag. Diese Dosis wird entsprechend durch eine Injektionslösung à 2.000 I.E. und eine Injektionslösung à 3.000 I.E. verabreicht.

Unter Berücksichtigung von 104,3 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 294.751,80 I.E. (104,3 Injektionslösungen à 3.000 I.E. C1-INH (Berinert 2000/3000®)) bis 486.246,60 I.E. (104,3 Injektionslösungen à 2.000 I.E. und 104,3 Injektionslösungen à 3.000 I.E. C1-INH (Berinert 2000/3000®)) pro Patient.

#### ***Jahresverbrauch von C1-INH (Cinryze®)***

Die empfohlene Anfangsdosis für den C1-INH (Cinryze®) beträgt laut Fachinformation 1.000 I.E. und wird alle 3 oder alle 4 Tage intravenös verabreicht. Dies entspricht zwei Injektionslösungen à 500 I.E. pro Gabe. Das Dosisintervall ist gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen [3]. Bei unzureichendem Ansprechen können kürzere Dosisintervalle notwendig sein.

Unter Berücksichtigung von 91,3 oder 121,7 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 91.300 I.E. (182,6 Injektionslösungen à 500 I.E. C1-INH (Cinryze®)) bis 121.700 I.E. (243,4 Injektionslösungen à 500 I.E. C1-INH (Cinryze®)) pro Patient.

#### ***Jahresverbrauch von Lanadelumab (Takhzyro®)***

Die empfohlene Anfangsdosis von Lanadelumab (Takhzyro®) beträgt laut Fachinformation 300 mg alle 2 Wochen. Bei Patienten, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann eine Dosisreduktion auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht [4]. Für die Verabreichung wird eine Fertigspritze à 300 mg verwendet.

Unter Berücksichtigung von 13 oder 26,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 3.900 mg (13 Fertigspritzens à 300 mg Lanadelumab (Takhzyro®)) bis 7.830 mg (26,1 Fertigspritzens à 300 mg Lanadelumab (Takhzyro®)) pro Patient.

**Jahresverbrauch von Berotralstat (Orladeyo®)**

Die empfohlene Dosis von Berotralstat (Orladeyo®) beträgt gemäß Fachinformation 150 mg täglich und wird in Form einer Hartkapsel à 150 mg verabreicht [5].

Unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 54.750 mg (365 Hartkapseln à 150 mg Berotralstat (Orladeyo®)) pro Patient.

**3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Garadacimab (Andembry®)	ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen 3 St   200 mg PZN: 19528844 AVP: 69.113,59 €	65.168,02 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 3.943,80 € <sup>b</sup> ]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	BERINERT 3000 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.subkut.Anw. 20 St   3.000 I.E. PZN: 13506623 AVP: 101.060,24 €	91.561,92 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 5.768,28 € <sup>b</sup> ; 3.728,27 € <sup>c</sup> ]
	BERINERT 2000 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.subkut.Anw. 20 St   2.000 I.E. PZN: 13506600 AVP: 67.392,71 €	61.059,92 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 3.845,52 € <sup>b</sup> ; 2.485,50 € <sup>c</sup> ]
C1-INH (Cinryze®)	CINRYZE 500 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.e.Injektionslsg. 2 St   500 I.E. PZN: 13424925 AVP: 2.163,29 €	2.041,27 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 120,25 € <sup>b</sup> ]
Lanadelumab (Takhzyro®)	TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze 6 St   300 mg PZN: 16736329 AVP: 64.521,81 €	60.838,48 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 3.681,56 € <sup>b</sup> ]
Berotralstat (Orladeyo®)	ORLADEYO 150 mg Hartkapseln 98 St   150 mg PZN: 17201719 AVP: 51.632,54 €	48.685,32 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 2.945,45 € <sup>b</sup> ]
<p>Stand Lauer-Taxe: 15.02.2025</p> <p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag)</p> <p>b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheiten; Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.: Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück; subkut. Anw.: subkutane Anwendung</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

**Zu bewertendes Arzneimittel Garadacimab (Andembry®)**

Die Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf den Angaben des festgelegten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) zur Markteinführung. Der ApU für eine Packung Andembry® mit 3 Fertigpens à 200 mg beträgt 56.340,00 €. Nach Berechnung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. 19 % Mehrwertsteuer auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) für die Packung 69.113,59 €.

Zur Ermittlung der Kosten pro Packung aus Sicht der GKV wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Abschläge von dem AVP des zu bewertenden Arzneimittels abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77€ für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel).

Somit ergeben sich die in Tabelle 3-11 angegebenen Kosten für die GKV in Höhe von 65.168,02 € (69.113,59 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag und 3.943,80 € Herstellerabschlag) für eine Packung Andembry® mit 3 Fertigpens à 200 mg.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Informationen zu den angegebenen Preisen und den jeweiligen zu berücksichtigenden gesetzlichen Abschlägen in Tabelle 3-11 für die Wirkstoffe der zVT wurden der Lauer-Taxe zum 15.02.2025 entnommen.

In Tabelle 3-11 wurde pro Wirkstoff der Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich zu berücksichtigenden Abschläge angegeben. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arznei-mittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %).

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden ausschließlich Originalpackungen mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße einbezogen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind. Voraussetzung für die Einbeziehung ist zudem, dass das Präparat laut Fachinformation im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Packungen, die nicht in Vertrieb, nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert werden, wurden nicht einbezogen.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten der einzelnen Präparate erfolgte auf Basis der Kosten pro Packung, die für die GKV die wirtschaftlichste Wirkstärkenkombination darstellt. Alle nachstehenden Kostenkalkulationen wurden mit den in Tabelle 3-11 dargelegten Preisangaben durchgeführt.

### Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-12 die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-10 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-11 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.<sup>3</sup> Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch in Einheiten (Fertigpens, Fertigspritzen, Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Hartkapseln) dividiert durch die Anzahl an jeweiligen Einheiten pro Packung. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die Packung bzw. Packungskombination herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>c</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Garadacimab (Andembry®)	ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen 3 St   200 mg PZN: 19528844 AVP: 69.113,59 €	65.168,02 €	12 PEN à 200 mg (4 Packungen)	260.672,08 €

<sup>3</sup> Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>c</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	<i>Untere Spanne</i>			
	BERINERT 3000 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.subkut.Anw. 20 St   3.000 I.E. PZN: 13506623 AVP: 101.060,24 €	91.561,92 €	104,3 PLI à 3.000 I.E. (5,22 Packungen)	477.495,41 €
	<i>Obere Spanne</i>			
	BERINERT 3000 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.subkut.Anw. 20 St   3.000 I.E. PZN: 13506623 AVP: 101.060,24 €	91.561,92 €	104,3 PLI à 3.000 I.E. (5,22 Packungen)	477.495,41 €
	BERINERT 2000 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.subkut.Anw. 20 St   2.000 I.E. PZN: 13506600 AVP: 67.392,71 €	61.059,92 €	104,3 PLI à 2.000 I.E. (5,22 Packungen)	318.427,48 €
			<i>Summe obere Spanne:</i>	795.922,89 €
C1-INH (Cinryze®)	CINRYZE 500 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.e.Injektionslsg. 2 St   500 I.E. PZN: 13424925 AVP: 2.163,29 €	2.041,27 €	182,6 – 243,4 PLI à 500 I.E. (91,3 – 121,7 Packungen)	186.367,95 € – 248.422,56 €
Lanadelumab (Takhzyro®)	TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze 6 St   300 mg PZN: 16736329 AVP: 64.521,81 €	60.838,48 €	13 – 26,1 FER à 300 mg (2,17 – 4,35 Packungen)	131.816,71 € – 264.647,39 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>c</sup>
Berotrastat (Orladeyo®)	ORLADEYO 150 mg Hartkapseln 98 St   150 mg PZN: 17201719 AVP: 51.632,54 €	48.685,32 €	365 HKP à 150 mg (3,72 Packungen)	181.327,98 €
Stand Lauer-Taxe: 15.02.2025 a: Vgl. Tabelle 3-11 b: Vgl. Tabelle 3-10 c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen AVP: Apothekenverkaufspreis; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; FER: Fertigspritze; HKP: Hartkapsel; I.E.: Internationale Einheiten; PEN: Fertipen; PLI: Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.: Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück; subkut Anw.: subkutane Anwendung				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Garadacimab (Andembry®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
C1-INH (Cinryze®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
Lanadelumab (Takhzyro®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
Berotalstat (Orladeyo®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.
- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

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

Im Rahmen der routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren fallen gemäß der Fachinformationen von Garadacimab (Andembry®), C1-INH (Berinert 2000/3000®), C1-INH (Cinryze®), Lanadelumab (Takhzyro®) und Berotralstat (Orladeyo®) keine bzw. keine regelmäßig unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die den Rahmen der üblichen Anwendungen überschreiten [1-5]. Daher sind an dieser Stelle keine weiteren Kosten zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Es fallen keine bzw. keine regelmäßig unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend, da keine bzw. keine regelmäßig unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Garadacimab (Andembry®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
C1-INH (Cinryze®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
Lanadelumab (Takhzyro®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
Berotalstat (Orladeyo®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Garadacimab (Andembry®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	260.672,08 €	entfällt	entfällt	260.672,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken	477.495,41 € – 795.922,89 €	entfällt	entfällt	477.495,41 € – 795.922,89 €
C1-INH (Cinryze®)		186.367,95 € – 248.422,56 €	entfällt	entfällt	186.367,95 € – 248.422,56 €
Lanadelumab (Takhzyro®)		131.816,71 € – 264.647,39 €	entfällt	entfällt	131.816,71 € – 264.647,39 €
Berotrastat (Orladeyo®)		181.327,98 €	entfällt	entfällt	181.327,98 €
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)					

Tabelle 3-16 sind abschließend die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Garadacimab (Andembry®) und für die zVT zu entnehmen.

### **Zusätzlich entstehende Kosten für die GKV bei der Behandlung von HAE-Attacken im Rahmen einer LTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel Garadacimab (Andembry®) im Vergleich zu einer LTP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT fallen gemäß der Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne des Abschnitts 3.3.4 dieses Moduls an [1-5]. Im Rahmen der LTP können jedoch aufgrund von behandlungsbedürftigen Durchbruchsattacken relevante zusätzliche Kosten für die GKV entstehen, die im Folgenden näher erläutert und jeweils für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT quantifiziert werden.

Gemäß der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie wird empfohlen, jede HAE-Attacke zu behandeln [8]. Entsprechend erfordert jede HAE-Attacke eine on-demand-Therapie und verursacht folglich Kosten zu Lasten der GKV. Unter einer LTP kann es weiterhin zu behandlungsbedürftigen Durchbruchsattacken kommen, die eine zusätzliche on-demand-Therapie erfordern. Je weniger Durchbruchsattacken im Rahmen einer LTP auftreten, desto geringer sind demnach die zusätzlichen Kosten, die der GKV durch die notwendige on-demand-Therapie entstehen.

Die LTP mit Garadacimab (Andembry®) erzielt eine Reduktion der Anzahl an HAE-Attacken bei den betroffenen Patienten. So traten in der pivotalen Studie durchschnittlich lediglich 2,68 HAE-Attacken pro Patient pro Jahr auf [1, 9]. Aus den Daten der pivotalen Studien sowie in den jeweiligen Fachinformationen der zVT geht eine zum Teil deutlich höhere Anzahl an HAE-Attacken hervor [2-5, 10-13]. Bei einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) im Vergleich zu einer LTP mit den Wirkstoffen der zVT kann die Anzahl an HAE-Attacken folglich reduziert werden (siehe Tabelle 3-17).

Die zusätzlich entstehenden Kosten für die GKV in Folge der verringerten Anzahl an HAE-Attacken im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) im Vergleich zu einer LTP mit der zVT lassen sich im Folgenden schrittweise quantifizieren:

- **Schritt 1:** Ermittlung der Anzahl an HAE-Attacken pro Patient pro Jahr im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und der zVT
- **Schritt 2:** Bestimmung der on-demand-Therapieoptionen zur Behandlung der aufgetretenen HAE-Attacken und der dazugehörigen Kosten pro Packung
- **Schritt 3:** Ermittlung der Angaben zum Behandlungsmodus der on-demand-Therapieoptionen und Berechnung der sich daraus ergebenden Arzneimittelkosten für die on-demand-Therapieoptionen pro HAE-Attacke
- **Schritt 4:** Berechnung der Arzneimittelkosten für die on-demand-Therapie pro Patient pro Jahr im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und der zVT sowie Ausweisung der Kostenunterschiede für die GKV

**Schritt 1: Ermittlung der Anzahl an HAE-Attacken pro Patient pro Jahr im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und der zVT**

Zur Ermittlung der Anzahl an HAE-Attacken pro Patient pro Jahr im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und der zVT wurden für die Wirkstoffe die jeweiligen klinischen Studiendaten herangezogen, die den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation für die LTP entsprechen und deren Ergebnisse eine ausreichende Aussagekraft besitzen. Die Anzahl an HAE-Attacken wurde in den klinischen Studien als Rate der HAE-Attacken pro Monat (Mittelwert) erhoben und ist den jeweiligen Studiendaten zu entnehmen [9-13]. Für eine konsistente Betrachtung auf Ebene der Jahrestherapiekosten wurde die Anzahl der auftretenden HAE-Attacken auf ein Jahr hochgerechnet.

In Tabelle 3-17 ist die jeweilige Anzahl an HAE-Attacken pro Patient pro Jahr unter einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und mit den Wirkstoffen der zVT dargestellt.

Tabelle 3-17: Durchschnittliche Rate der HAE-Attacken pro Patient pro Jahr unter einer LTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl an HAE-Attacken pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Garadacimab (Andembry®)	2,68 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	6,24 <sup>b</sup>
C1-INH (Cinryze®)	19,32 <sup>c</sup>
Lanadelumab (Takhzyro®)	6,43 <sup>d</sup>
	3,16 <sup>e</sup>
Berotrastat (Orladeyo®)	15,96 <sup>f</sup>
<p>a: Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus der VANGUARD-Studie.  b: Laut Fachinformation des C1-INH (Berinert 2000/3000®) ist eine Dosis von 60 I.E./kg vorgesehen. Entsprechend werden die Ergebnisse der Studie COMPACT mit einer Dosis in Höhe von 40 I.E./kg nicht berücksichtigt; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus der COMPACT-Studie.  c: Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus der SAHARA-Studie.  d: Studienergebnis zu Lanadelumab (Takhzyro®) mit einem Behandlungsmodus von alle 4 Wochen; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus dem Nutzendossier.  e: Studienergebnis zu Lanadelumab (Takhzyro®) mit einem Behandlungsmodus von alle 2 Wochen; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus dem Nutzendossier.  f: Studienergebnis zu Berotrastat (Orladeyo®) aus der APeX-2-Studie mit der größten Patientenpopulation; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus dem Nutzendossier.  C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema);  I.E.: Internationale Einheiten</p>	

### **Schritt 2: Bestimmung der on-demand-Therapieoptionen zur Behandlung der aufgetretenen HAE-Attacken und der dazugehörigen Kosten pro Packung**

Für die on-demand-Therapie werden in der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie verschiedene Wirkstoffe empfohlen [8]. Davon sind in Deutschland der C1-INH (Berinert 500/1500<sup>®</sup>), der C1-INH (Cinryze<sup>®</sup>), Icatibant sowie der rekombinante, humane C1-INH (Ruconest<sup>®</sup>) in Vertrieb. Eine Übersicht über die empfohlenen und in Deutschland im Vertrieb befindlichen Wirkstoffe sowie über die dazugehörigen Kosten pro Packung ist Tabelle 3-18 zu entnehmen.

Die Informationen zu den angegebenen Preisen und den jeweiligen zu berücksichtigenden gesetzlichen Abschlägen in Tabelle 3-18 für die Wirkstoffe der on-demand-Therapie zur Behandlung der HAE-Attacken wurden der Lauer-Taxe zum 15.02.2025 entnommen.

Tabelle 3-18: Kosten der on-demand-Therapieoptionen

<b>Bezeichnung der on-demand-Therapie</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
C1-INH (Berinert 500/1500 <sup>®</sup> )	BERINERT 1500 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Injektionslsg. 1 St   1.500 I.E. PZN: 10992066 AVP: 2.582,72 €	2.338,16 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 144,21 € <sup>b</sup> ; 98,58 € <sup>c</sup> ]
	BERINERT 500 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Inj. -/Inf.-Lsg.. 1 St   500 I.E. PZN: 9390296 AVP: 879,52 €	796,82 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 48,07 € <sup>b</sup> ; 32,86 € <sup>c</sup> ]
C1-INH (Cinryze <sup>®</sup> )	CINRYZE 500 I.E. Plv.u.Lsm.z.H.Injektionslsg. 2 St   500 I.E. PZN: 13424925 AVP: 2.163,29 €	2.041,27 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 120,25 € <sup>b</sup> ]
Icatibant	ICATIBANT Hikma 30 mg Inj.-Lösung Fertigspr. 3 St   30 mg PZN: 19155716 AVP: 1.237,71 €	1.177,74 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 58,20 € <sup>b</sup> ]
	ICATIBANT Hikma 30 mg Inj.-Lösung Fertigspr. 1 St   30 mg PZN: 19155691 AVP: 611,86 €	581,59 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 28,50 € <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der on-demand-Therapie</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
rhC1-INH (Rucnest®)	RUCONEST 2100 Einheiten Pulver z.Herst.e.Inj.L. 1 St   2.100 E. PZN: 6911398 AVP: 1.257,93 €	1.187,14 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 69,02 € <sup>b</sup> ]
<p>Stand Lauer-Taxe: 15.02.2025</p> <p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag)</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; E.: Einheiten; Fertigspr.: Fertigspritze; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheiten; Inf.L.: Infusionslösung; Inj.: Injektion; Plv.u.Lsm.z.H.Inj.L.: Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Pulver z.Herst.e.Inj.L.: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PZN: Pharmazentralnummer; rhC1-INH: rekombinanter, humaner C1-Esterase-Inhibitor; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück</p>		

In Tabelle 3-18 wurde pro Wirkstoff der Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich zu berücksichtigenden Abschläge angegeben. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arznei-mittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %).

Für die Ermittlung der Kosten pro HAE-Attacke wurden ausschließlich Originalpackungen mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße einbezogen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind. Voraussetzung für die Einbeziehung ist zudem, dass das Präparat laut Fachinformation im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Packungen, die nicht in Vertrieb, nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert werden, wurden nicht einbezogen.

**Schritt 3: Ermittlung der Angaben zum Behandlungsmodus der on-demand-Therapieoptionen und Berechnung der sich daraus ergebenden Arzneimittelkosten für die on-demand-Therapieoptionen pro HAE-Attacke**

In Tabelle 3-19 ist die Anzahl an notwendigen Behandlungen pro HAE-Attacke, der Verbrauch pro HAE-Attacke sowie die daraus resultierenden Arzneimittelkosten pro HAE-Attacke dargestellt.

Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten für die Behandlung einer HAE-Attacke

Bezeichnung der on-demand-Therapie	Anzahl an Behandlungen pro HAE-Attacke	Verbrauch pro HAE-Attacke	Arzneimittelkosten pro HAE-Attacke
C1-INH (Berinert 500/1500 <sup>®</sup> )	1	942 I.E. – 1.554 I.E. (2 PLI à 500 I.E. – 1 PLI à 500 I.E. + 1 PLI à 1.500 I.E.)	1.593,64 € – 3.134,98 €
C1-INH (Cinryze <sup>®</sup> )	1 – 2	1.000 I.E. – 2.000 I.E. (2 – 4 PLI à 500 I.E.)	2.041,27 € – 4.082,54 €
Icatibant	1 – 3	20 mg – 90 mg (1 – 3 FER à 30 mg)	392,58 € – 1.177,74 €
rhC1-INH (Ruconest <sup>®</sup> )	1 – 2	2.355 E. – 7.770 E. (2 – 4 PLI à 2.100 I.E.)	2.374,28 € – 4.748,56 €
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; E.: Einheiten; FER: Fertigspritze; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); I.E.: Internationale Einheiten; PLI: Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; rhC1-INH: rekombinanter, humaner C1-Esterase-Inhibitor			

Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro HAE-Attacke erfolgte auf Basis der Kosten pro Packung, die für die GKV die wirtschaftlichste Wirkstärkenkombination darstellt. Alle nachstehenden Kostenkalkulationen wurden mit den in Tabelle 3-18 dargelegten Preisangaben durchgeführt.

**Behandlungsmodus von C1-INH (Berinert 500/1500<sup>®</sup>)**

Für die Behandlung einer HAE-Attacke mit dem C1-INH (Berinert 500/1500<sup>®</sup>) ist laut Fachinformation nur eine Gabe notwendig. Die Dosis beträgt 20 I.E./kg Körpergewicht [14]. Gemäß der GBE des Bundes aus dem Jahr 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines 12-Jährigen 47,1 kg [7]. Hieraus ergibt sich eine untere Dosisspanne von 942 I.E. (= 20 I.E./kg × 47,1 kg). Es entsteht folglich ein Verbrauch in Höhe von zwei Injektionslösungen á 500 I.E. pro Patient pro HAE-Attacke. Erwachsene Patienten weisen gemäß Mikrozensus aus dem Jahr 2021 ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg auf [6]. Hieraus resultiert eine obere Dosisspanne von 1.554 I.E. (= 20 I.E./kg × 77,7 kg). Entsprechend wird eine Injektionslösung á 500 I.E. und eine Injektionslösungen à 1.500 I.E. pro Patient pro HAE-Attacke verbraucht.

**Behandlungsmodus von C1-INH (Cinryze®)**

Für die Behandlung einer HAE-Attacke mit dem C1-INH (Cinryze®) sind gemäß Fachinformation 1 – 2 Gaben erforderlich. Pro Gabe werden 1.000 I.E. unabhängig von dem Alter und dem Gewicht des Patienten verabreicht [3]. Hieraus resultiert eine untere Dosisspanne von 1.000 I.E. (= 1 Gabe × 1.000 I.E./Gabe) und eine obere Dosisspanne von 2.000 I.E. (= 2 Gaben × 1.000 I.E./Gabe). Es entsteht ein Verbrauch von 2 – 4 Injektionslösungen à 500 I.E. pro Patient pro HAE-Attacke.

**Behandlungsmodus von Icatibant**

Für die Behandlung einer HAE-Attacke mit Icatibant ist laut Fachinformation für Jugendliche ab 12 Jahren bei Annahme eines Körpergewichts von 47,1 kg gemäß der GBE des Bundes aus dem Jahr 2017 eine Dosis in Höhe von 20 mg vorgesehen [7, 15]. Für Patienten < 18 Jahren ist eine einmalige Gabe zur Behandlung einer auftretenden HAE-Attacke ausreichend. Hieraus resultiert eine untere Dosisspanne von 20 mg (= 1 Gabe × 20 mg/Gabe). Es entsteht ein Verbrauch von einer Fertigspritze à 30 mg pro Patient pro HAE-Attacke. Für erwachsene Patienten ist eine Dosis in Höhe von 30 mg vorgeschrieben [15]. Bei erwachsenen Patienten können bis zu 3 Gaben pro HAE-Attacke erforderlich sein. Hieraus resultiert eine obere Dosisspanne von 90 mg (= 3 Gaben × 30 mg/Gabe). Entsprechend entsteht ein Verbrauch von 3 Fertigspritzen à 30 mg pro Patient pro HAE-Attacke.

**Behandlungsmodus von rhC1-INH (Ruconest®)**

Für die Behandlung einer HAE-Attacke mit dem rhC1-INH (Ruconest®) sind gemäß Fachinformation 1 – 2 Gaben erforderlich. Die Dosis pro Gabe beträgt 50 E./kg Körpergewicht [16]. Gemäß der GBE des Bundes aus dem Jahr 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines 12-Jährigen 47,1 kg [7]. Hieraus ergibt sich eine untere Dosisspanne in Höhe von 2.355 E. (= 50 E./kg × 47,1 kg). Es entsteht folglich ein Verbrauch von zwei Injektionslösungen à 2.100 E. pro Patient pro HAE-Attacke. Erwachsene Patienten weisen gemäß Mikrozensus aus dem Jahr 2021 ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg auf [6]. Entsprechend resultiert hieraus eine obere Dosisspanne von 7.770 E. (= (50 E./kg × 77,7 kg/Gabe) × 2 Gaben). Es ergibt sich ein Verbrauch von 4 Injektionslösungen à 2.100 E. pro Patient pro HAE-Attacke.

**Schritt 4: Berechnung der Arzneimittelkosten für die on-demand-Therapie pro Patient pro Jahr im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und der zVT sowie Ausweisung der Kostenunterschiede für die GKV**

Tabelle 3-20 gibt einen Überblick über die Jahrestherapiekosten pro Patient für die on-demand-Therapien im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und der zVT. Die Jahrestherapiekosten ergeben sich dabei aus der Anzahl an HAE-Attacken im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) und den Wirkstoffen der zVT (vgl. Tabelle 3-17) sowie den Kosten für die Behandlung einer HAE-Attacke (vgl. Tabelle 3-19).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Die Jahrestherapiekosten für die on-demand-Therapien in Folge einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) werden anschließend von den Jahrestherapiekosten für die on-demand-Therapien in Folge einer LTP mit der zVT subtrahiert und als Kostenunterschied für die GKV ausgewiesen.

Tabelle 3-20: On-demand-Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Behandlung von HAE-Attacken in Abhängigkeit der LTP – Vergleich zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Prophylaxetherapie	Anzahl an HAE-Attacken pro Jahr	Jahrestherapiekosten für on-demand-Therapien in Abhängigkeit der Anzahl an Attacken pro Jahr			
		C1-INH (Berinert 500/1500®)	C1-INH (Cinryze®)	Icatibant	rhC1-INH (Ruconest®)
		1.593,64 € – 3.134,98 €	2.041,27 € – 4.082,54 €	392,58 € – 1.177,74 €	2.374,28 € – 4.748,56 €
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Garadacimab (Andembry®) <sup>a</sup>	2,68	4.270,96 € – 8.401,75 €	5.470,60 € – 10.941,21 €	1.052,11 € – 3.156,34 €	6.363,07 € – 12.726,14 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
C1-INH (Berinert®) <sup>b</sup>	6,24	9.944,31 € – 19.562,28 €	12.737,52 € – 25.475,05 €	2.449,70 € – 7.349,10 €	14.815,51 € – 29.631,01 €
<b>Kostenunterschied für die GKV:</b>		<b>5.673,36 € – 11.160,53 €</b>	<b>7.266,92 € – 14.533,84 €</b>	<b>1.397,58 € – 4.192,75 €</b>	<b>8.452,44 € – 16.904,87 €</b>
C1-INH (Cinryze®) <sup>c</sup>	19,32	30.789,12 € – 60.567,81 €	39.437,34 € – 78.874,67 €	7.584,65 € – 22.753,94 €	45.871,09 € – 91.742,18 €
<b>Kostenunterschied für die GKV:</b>		<b>26.518,17 € – 52.166,07 €</b>	<b>33.966,73 € – 67.933,47 €</b>	<b>6.532,53 € – 19.597,59 €</b>	<b>39.508,02 € – 79.016,04 €</b>
Lanadelumab (Takhzyro®) <sup>d</sup>	6,43	10.247,11 € – 20.157,92 €	13.125,37 € – 26.250,73 €	2.524,29 € – 7.572,87 €	15.266,62 € – 30.533,24 €
<b>Kostenunterschied für die GKV:</b>		<b>5.976,15 € – 11.756,18 €</b>	<b>7.654,76 € – 15.309,53 €</b>	<b>1.472,18 € – 4.416,53 €</b>	<b>8.903,55 € – 17.807,10 €</b>
Lanadelumab (Takhzyro®) <sup>e</sup>	3,16	5.035,90 € – 9.906,54 €	6.450,41 € – 12.900,83 €	1.240,55 € – 3.721,66 €	7.502,72 € – 15.005,45 €
<b>Kostenunterschied für die GKV:</b>		<b>764,95 € – 1.504,79 €</b>	<b>979,81 € – 1.959,62 €</b>	<b>188,44 € – 565,32 €</b>	<b>1.139,65 € – 2.279,31 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Prophylaxetherapie	Anzahl an HAE-Attacken pro Jahr	Jahrestherapiekosten für on-demand-Therapien in Abhängigkeit der Anzahl an Attacken pro Jahr			
		C1-INH (Berinert 500/1500®)	C1-INH (Cinryze®)	Icatibant	rhC1-INH (Ruconest®)
		1.593,64 € – 3.134,98 €	2.041,27 € – 4.082,54 €	392,58 € – 1.177,74 €	2.374,28 € – 4.748,56 €
Berotalstat (Orladeyo®) <sup>f</sup>	15,96	25.434,49 € – 50.034,28 €	32.578,67 € – 65.157,34 €	6.265,58 € – 18.796,73 €	37.893,51 € – 75.787,02 €
<b>Kostenunterschied für die GKV:</b>		<b>21.163,54 € – 41.632,53 €</b>	<b>27.108,07 € – 54.216,13 €</b>	<b>5.213,46 € – 15.640,39 €</b>	<b>31.530,44 € – 63.060,88 €</b>

a: Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus der VANGUARD-Studie.  
b: Laut Fachinformation des C1-INH (Berinert 2000/3000®) ist eine Dosis von 60 I.E./kg vorgesehen. Entsprechend werden die Ergebnisse der Studie COMPACT mit einer Dosis in Höhe von 40 I.E./kg nicht berücksichtigt; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus der COMPACT-Studie.  
c: Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus der SAHARA-Studie.  
d: Studienergebnis zu Lanadelumab (Takhzyro®) mit einem Behandlungsmodus von alle 4 Wochen; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus dem Nutzendossier.  
e: Studienergebnis zu Lanadelumab (Takhzyro®) mit einem Behandlungsmodus von alle 2 Wochen; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus dem Nutzendossier.  
f: Studienergebnis zu Berotalstat (Orladeyo®) aus der APeX-2-Studie mit der größten Patientenpopulation; Berechnung auf Basis der monatlichen HAE-Attacken aus dem Nutzendossier.  
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;  
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); I.E.: Internationale Einheiten;  
rhC1-INH: rekombinanter, humaner C1-Esterase-Inhibitor

## Zu bewertendes Arzneimittel

### Jahrestherapiekosten für on-demand-Therapien bei LTP mit Garadacimab (Andembry®)

Im Rahmen der LTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel Garadacimab (Andembry®) kommt es im Durchschnitt zu 2,68 HAE-Attacken pro Patient pro Jahr. Die on-demand-Therapie mit den in den Leitlinien empfohlenen Therapiealternativen führt zu Jahrestherapiekosten von 1.052,11 € (= 2,68 HAE-Attacken × 392,58 €/HAE-Attacke) bis 12.726,14 € (= 2,68 HAE-Attacken × 4.748,56 €/HAE-Attacke).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Jahrestherapiekosten für on-demand-Therapien bei LTP mit dem C1-INH (Berinert 2000/3000®)

Bei der LTP mit dem C1-INH (Berinert 2000/3000®) erleiden die Patienten im Durchschnitt 6,24 HAE-Attacken pro Jahr. Hieraus resultieren Jahrestherapiekosten für die on-demand-Therapien in Höhe von 2.449,70 € (= 6,24 HAE-Attacken × 392,58 €/HAE-Attacke) bis 29.631,01 € (= 6,24 HAE-Attacken × 4.748,56 €/HAE-Attacke). Entsprechend ergibt sich ein Kostenunterschied für die GKV bei einer LTP dem C1-INH (Berinert 2000/3000®) im Vergleich zu einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) in Höhe von 1.397,58 € (= 2.449,70 € - 1.052,11 €) bis 16.904,87 € (= 29.631,01 € - 12.726,14 €) pro Patient pro Jahr.

***Jahrestherapiekosten für on-demand-Therapien bei LTP mit dem C1-INH (Cinryze®)***

Bei der LTP mit dem C1-INH (Cinryze®) erleiden die Patienten im Durchschnitt 19,32 HAE-Attacken pro Jahr. Hieraus resultieren Jahrestherapiekosten die on-demand-Therapien in Höhe von 7.584,65 € (= 19,32 HAE-Attacken × 392,58 €/HAE-Attacke) bis 91.742,18 € (= 19,32 HAE-Attacken × 4.748,56 €/HAE-Attacke). Entsprechend ergibt sich ein Kostenunterschied für die GKV bei einer LTP dem C1-INH (Cinryze®) im Vergleich zu einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) in Höhe von 6.532,53 € (= 7.584,65 € - 1.052,11 €) bis 79.016,04 € (= 91.742,18 € - 12.726,14 €) pro Patient pro Jahr.

***Jahrestherapiekosten für on-demand-Therapien bei LTP mit Lanadelumab (Takhzyro®)***

Bei der LTP mit Lanadelumab (Takhzyro®) und einem vierwöchigem Behandlungsmodus erleiden die Patienten im Durchschnitt 6,43 HAE-Attacken pro Jahr. Hieraus resultieren Jahrestherapiekosten für die on-demand-Therapien in Höhe von 2.524,29 € (= 6,43 HAE-Attacken × 392,58 €/HAE-Attacke) bis 30.533,24 € (= 6,43 HAE-Attacken × 4.748,56 €/HAE-Attacke). Entsprechend ergibt sich ein Kostenunterschied für die GKV bei einer LTP mit Lanadelumab (Takhzyro®) im Vergleich zu einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) in Höhe von 1.472,18 € (= 2.524,29 € - 1.052,11 €) bis 17.807,10 € (= 30.533,24 € - 12.726,14 €) pro Patient pro Jahr.

Bei einem zweiwöchigem Behandlungsmodus mit Lanadelumab (Takhzyro®) erleiden die Patienten im Durchschnitt 3,16 HAE-Attacken pro Jahr. Hieraus resultieren Jahrestherapiekosten für die on-demand-Therapien in Höhe von 1.240,55 € (= 3,16 HAE-Attacken × 392,58 €/HAE-Attacke) bis 15.005,45 € (= 3,16 HAE-Attacken × 4.748,56 €/HAE-Attacke). Entsprechend ergibt sich ein Kostenunterschied für die GKV bei einer LTP mit Lanadelumab (Takhzyro®) im Vergleich zu einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) in Höhe von 188,44 € (= 1.240,55 € - 1.052,11 €) bis 2.279,31 € (= 15.005,45 € - 12.726,14 €) pro Patient pro Jahr.

***Jahrestherapiekosten für on-demand-Therapien bei LTP mit Berotralstat (Orladeyo®)***

Bei der LTP mit Berotralstat (Orladeyo®) erleiden die Patienten im Durchschnitt 15,96 HAE-Attacken pro Jahr. Hieraus resultieren Jahrestherapiekosten für die on-demand-Therapien in Höhe von 6.265,58 € (= 15,96 HAE-Attacken × 392,58 €/HAE-Attacke) bis 75.787,02 € (= 15,96 HAE-Attacken × 4.748,56 €/HAE-Attacke). Entsprechend ergibt sich ein Kostenunterschied für die GKV bei einer LTP mit Berotralstat (Orladeyo®) im Vergleich zu einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) in Höhe von 5.213,46 € (= 6.265,58 € - 1.052,11 €) bis 63.060,88 € (= 75.787,02 € - 12.726,14 €) pro Patient pro Jahr.

**Fazit**

Abschließend lässt sich festhalten, dass sich im Rahmen einer LTP mit Garadacimab (Andembry®) als Folge der zu erwartenden Reduktion der Anzahl an HAE-Attacken pro Jahr – im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien – Kosteneinsparungen für die GKV in Höhe von 188,44 € bis 79.016,04 € pro Patient pro Jahr einstellen können.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Garadacimab ist eine sichere und wirksame Therapieoption für die LTP bei Patienten mit HAE, mit der sich die angestrebten Behandlungsziele voraussichtlich gut erreichen lassen. Daher ist zu erwarten, dass in der Versorgungsrealität künftig viele Patienten mit Garadacimab behandelt werden. Es ist jedoch unklar, wie hoch dieser Versorgungsanteil genau sein wird, da die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mit alternativen Therapieoptionen in der LTP behandelt werden. Prognosen zu den genauen Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation können zum derzeitigen Zeitpunkt daher nicht vorgenommen werden.

Gemäß den Fachinformationen von Garadacimab sind Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Es liegen keine Daten zur Häufigkeit der Kontraindikation vor, so dass eine Reduktion der geschätzten Größe der Zielpopulation auf Basis dieser Information nicht möglich ist.

HAE ist eine chronische Erkrankung, die hauptsächlich ambulant behandelt wird. Daher wird Garadacimab fast ausschließlich im ambulanten Bereich eingesetzt werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es werden keine relevanten Änderungen der Jahrestherapiekosten abhängig vom Versorgungsanteil erwartet, da die Jahrestherapiekosten auf Patientenebene angegeben werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch wurden jeweils den Fachinformationen von Andembry<sup>®</sup>, Berinert 2000/3000<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Takhzyro<sup>®</sup> und Orladeyo<sup>®</sup> entnommen. Bei körperrgewichtabhängigen Dosierungen wurden die Angaben des Mikrozensus aus dem Jahr 2021 sowie der GBE des Bundes aus dem Jahr 2017 zugrunde gelegt.

Für die Ermittlung der Kosten für die GKV pro Packung wurde jeweils der Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten am 15.02.2025 aus der Lauer-Taxe.

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Daten aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ermittelt.

Für die Quantifizierung der Kosten, die der GKV in Folge der Behandlung einer HAE-Attacke entstehen, wurden verschiedene Quellen herangezogen:

- Anzahl an auftretenden HAE-Attacken pro Monat bei dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zVT wurden den jeweiligen Studiendaten entnommen.
- Wirkstoffe zur Behandlung der HAE-Attacken im Rahmen der on-demand-Therapie wurden der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie entnommen.
- Kosten für die Behandlung je HAE-Attacke sowie die Jahrestherapiekosten der on-demand-Therapie in Folge der LTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT wurden den Fachinformationen von Berinert 500/1500<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Icatibant und Ruconest<sup>®</sup> entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. CSL Behring GmbH (2018): Berinert 2000/3000; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 18.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. 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>.
4. 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>.
5. BioCryst Ireland Limited (2021): Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 19.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. [Zugriff: 05.08.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): GBE-Bund. [Zugriff: 22.01.2025]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.indikatoren\\_set\\_hierlevel?p\\_uid=gast&p\\_aid=18405788&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=223&p\\_ansnr=23498657&p\\_version=4&p\\_dim=D.002&p\\_dw=3246&p\\_direction=rollup&p\\_thema\\_id=127&p\\_thema\\_id2=1&p\\_thema\\_id3=&p\\_thema\\_id4=](https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.indikatoren_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=18405788&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=23498657&p_version=4&p_dim=D.002&p_dw=3246&p_direction=rollup&p_thema_id=127&p_thema_id2=1&p_thema_id3=&p_thema_id4=).
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
9. 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.
10. Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH, Bernstein JA, Jacobs J, Moldovan D, et al. (2019): Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 7(5):1610-8.e4.
11. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. (2017): Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*; 376(12):1131-40.
12. BioCryst Ireland Limited (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Berotralstat (ORLADEYO®), Modul 4 A. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021\\_06\\_03\\_Modul4A\\_Berotralstat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021_06_03_Modul4A_Berotralstat.pdf).

13. Takeda GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lanadelumab (Takhzyro®), Modul 4 A. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4715/2021\\_05\\_10\\_Modul4A\\_Lanadelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4715/2021_05_10_Modul4A_Lanadelumab.pdf).
14. CSL Behring GmbH (1979): Berinert 500/1500; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Hikma Pharma GmbH (2022): Icatibant Hikma 30 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Pharming Group N.V. (2010): Ruconest 2100, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 05.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen sind aus der Fachinformation von Garadacimab (Andembry®) entnommen [1].

#### **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).

### *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

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 Fertipen*

Warten Sie nach der Entnahme des Fertipens 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 Fertipen 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 Fertipen ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen. Entsorgen Sie den Fertipen 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.

*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.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bei Garadacimab handelt es sich gemäß Annex I Ib des European Public Assessment Reports (EPAR) um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel [2].

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Garadacimab liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zusammenfassend wurden dem Risk-Management-Plan des EPAR folgende Informationen zur Risikominimierung entnommen:

Tabelle 3-21 Zusammenfassung von Sicherheitsbedenken

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Langfristige Sicherheit bei Erwachsenen</li> <li>• Langfristige Sicherheit bei Jugendlichen</li> </ul>

Tabelle 3-22 Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Schwere Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation, Abschnitt 4.3 und 4.4 und Packungsbeilage Abschnitt 4</li> <li>• Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>	
Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation, Abschnitt 4.6</li> <li>• Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul>
Langfristige Sicherheit bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation, Abschnitt 4.2 und 4.4</li> <li>• Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul>
Langfristige Sicherheit bei Jugendlichen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation, Abschnitt 4.8 und 5.1</li> <li>• Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul>

*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 liegen keine abweichenden Anforderungen vor.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Garadacimab bekannt.

*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.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für diesen Abschnitt wurden die Fachinformation von Garadacimab, sowie der EPAR einschließlich dessen relevanter Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report Andembry.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Entfällt		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Nicht zutreffend.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben. Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein] <sup>b</sup>	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer über alle Prüfstellen <sup>c</sup>	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer an deutschen Prüfstellen
1	Studie CSL312_1001	ICTRP: ACTRN12616001438448 [1]	abgeschlossen	-	ja	[2]	48	0
2	Studie CSL312_1003	CT.gov: NCT04580654 [3] ICTRP: NCT04580654 [4]	abgeschlossen	-	ja	[2]	37	0
3	Studie CSL312_1004	ICTRP: NCT05306275 [5]	abgeschlossen	-	ja	[2]	132	0
4	Studie CSL312_2001	CT.gov: NCT03712228 [6] EudraCT: 2018-000605-24 [7] ICTRP: NCT05130970 [8]	abgeschlossen	-	ja	[2]	44	17
5	Studie CSL312_2002	CT.gov: NCT05130970 [9] EudraCT: 2021-003162-12 [10]	abgeschlossen	-	ja	[2]	81	7
6	Studie CSL312_3001 (VANGUARD)	CT.gov: NCT04656418 [11] EudraCT: 2020-000570-25 [12] ICTRP: 2020-000570-25 [13]	abgeschlossen	-	ja	[2]	64	15
7	Studie CSL312_3002 <sup>d</sup>	CT.gov: NCT04739059 [14] EudraCT: 2020-003918-12 [15] ICTRP: EUCTR2020-003918- 12-NL [16]	Laufend (Patientenrekrutierung abgeschlossen)	22.05.2023 <sup>e</sup>	ja	[2]	161	34

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

8	Studie CSL312_COVID-19	CT.gov: NCT04409509 [17] ICTRP: NCT04409509 [18]	abgeschlossen	-	ja	[2]	117	0
<b>Gesamt</b>							684	73
<b>In Prozent (%)</b>								10,67
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) b: Alle gelisteten Studien finden sich im CTD-Dokument c: Angegeben wurde die Anzahl der behandelten Patienten in der ITT-Population d: Patienten, die von Studie 2001 oder Studie 3001 in die Extensionsstudie 3002 wechseln, werden innerhalb jeder Studie gezählt. e: Datum des Data cut-offs der Studie 3002 CT.gov: clinicaltrials.gov; ITT: Intention-to-Treat; LPFI: last patient first visit; LPI: last patient in; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform								

Für Garadacimab wurden entsprechend des G-BA-Beschlusses vom 05.12.2024 die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen für alle relevanten Studien in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in Tabelle 3-24 dargestellt. Alle aufgeführten Studien sind entweder vollständig abgeschlossen bzw. haben vollständig rekrutiert. Insgesamt wurden 684 Patienten über alle Studien hinweg behandelt. Davon wurden 73 Patienten in Deutschland und damit an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V eingeschlossen. Dies führt insgesamt zu einem Anteil deutscher Prüfungsteilnehmer von 10,67 %, sodass der Anteil deutscher Studienteilnehmer deutlich über 5 % liegt.

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

1. CSL Behring GmbH (2016): CSL312\_1001 - A Phase 1, Safety and Pharmacokinetic Study of CSL312 in Healthy Subjects (ACTRN12616001438448). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001438448>
2. CSL Behring GmbH (2025): SAS-Output der Studien: 1001, 1003, 1004, 2001, 2002, 3001, 3002, COVID-19.
3. CSL Behring GmbH (2020): A Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of CSL312 in Healthy Japanese and Caucasian Adults (NCT04580654). Stand des Eintrags: 04.10.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04580654?intr=garadacimab&aggFilters=phase:1&rank=2>
4. CSL Behring GmbH (2020): CSL312\_1003 - A Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of CSL312 in Healthy Japanese and Caucasian Adults. (NCT04580654). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04580654>
5. CSL Behring GmbH (2022): CSL312\_1004 - A Study to Compare the Pharmacokinetics of CSL312 Administered by Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to the Pharmacokinetics Administered by Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Subjects (NCT05306275). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05306275>
6. CSL Behring GmbH (2021): A Study to Investigate CSL312 in Subjects With Hereditary Angioedema (HAE). [Zugriff: 16.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03712228>.
7. CSL Behring GmbH (2018): A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of CSL312 in subjects with hereditary angioedema. [Zugriff: 16.01.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000605-24/DE>.
8. CSL Behring GmbH (2021): CSL312\_2002 - CSL312 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT05130970). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05130970>
9. CSL Behring GmbH (2022): Garadacimab Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT05130970). Stand des Eintrags: 13.12.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130970?term=garadacimab&aggFilters=phase:2&rank=1>
10. CSL Behring GmbH (2022): CSL312\_2002 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CSL312 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (2021-003162-12). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003162-12>
11. CSL Behring GmbH (2021): CSL312\_3001 - CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks (NCT04656418). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418>
12. CSL Behring GmbH (2021): CSL312\_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic

- treatment of hereditary angioedema (2020-000570-25). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000570-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25)
13. CSL Behring GmbH (2020): CSL312\_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema (EUCTR2020-000570-25-DE). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000570-25-DE>
  14. CSL Behring GmbH (2021): Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. [Zugriff: 16.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739059>.
  15. CSL Behring GmbH (2020): An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. [Zugriff: 16.01.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003918-12/DE>.
  16. CSL Behring GmbH (2020): CSL312\_3002 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (EUCTR2020-003918-12-NL). Stand des Eintrags: 16.09.2024. [Zugriff: 16.01.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54235>
  17. CSL Behring GmbH (2020): Treatment With CSL312 in Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (NCT04409509). Stand des Eintrags: 24.01.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04409509?term=garadacimab&aggFilters=phase:2&rank=3>
  18. CSL Behring GmbH (2022): CSL312\_COVID-19 - Treatment With CSL312 in Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (NCT04409509). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409509>