

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Garadacimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.03.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Garadacimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE ^b	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Garadacimab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Suche nach Studien zum direkten Vergleich, führt der pU für Garadacimab gegenüber allen vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen durch. Da der pU keine direkt vergleichende RCT mit Garadacimab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert hat, führt er eine Recherche nach RCTs für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich durch. Dabei wählt der pU Berotralstat für die Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Es wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo mit der Studie VANGUARD auf der Seite von Garadacimab und den Studien APeX-2 und APeX-J auf der Seite von Berotralstat vor.

Studie VANGUARD (Studie mit Garadacimab)

Die Studie VANGUARD ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Garadacimab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder Typ II. Die Studie umfasst eine 1-monatige Screening-Phase, eine maximal 2-monatige Run-in-Phase und eine 6-monatige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit dokumentierter klinischer Anamnese eines HAE und dokumentiertem C1-Esterase-Inhibitor(C1-INH)-Mangel. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer anderen Form von Angioödem. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 3 HAE-Attacken in den 3 Monaten vor Screening gehabt haben. Bei Patientinnen und Patienten, die eine HAE-Prophylaxe in den 3 Monaten vor Screening begonnen hatten, sollen vor Beginn der Prophylaxe ≥ 3 HAE-Attacken in 3 aufeinanderfolgenden Monaten aufgetreten sein. Für den Übergang in die Behandlungsphase der Studie VANGUARD waren ≥ 2 HAE-Attacken während der Run-in-Phase erforderlich.

Insgesamt wurden in der Studie VANGUARD 64 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:2 zufällig einer Behandlung mit 200 mg Garadacimab (N = 39) oder Placebo (N = 26) zugeteilt. 1 Patientin oder 1 Patient im Placeboarm wurde laut Angabe des pU irrtümlich (obwohl dieser nicht zur Visite zu Behandlungsbeginn erschien und seine Einwilligung zurückzog) einer verblindeten Behandlung zugewiesen und erhielt nie eine Studienbehandlung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (≤ 17 Jahre vs. > 17 Jahre) und bei Erwachsenen zusätzlich nach während der Run-in-Phase beobachteter HAE-Attackenrate (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat vs. ≥ 3 HAE-Attacken/Monat).

Die Behandlung mit Garadacimab erfolgte in der Studie VANGUARD gemäß den Angaben in der Fachinformation.

In der Studie war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken erlaubt. Eingesetzt werden konnten aus Plasma gewonnene oder rekombinante C1-INH, Icatibant und Ecallantid. Zudem war eine Kurzzeitprophylaxe mit intravenösem C1-INH vor medizinisch indizierten Eingriffen erlaubt.

Erwachsene durften innerhalb von 2 Wochen vor der Run-in-Phase keine Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken mit C1-INH, Androgenen, Antifibrinolytika oder anderen niedermolekularen Medikamenten erhalten haben. Für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren führte jegliche Langzeitprophylaxe vor dem Screening zum Ausschluss von der Studienteilnahme.

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate der durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken während der 6-monatigen Behandlungsphase. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studien APeX-2 und APeX-J (Studien mit Berotralstat)

Die Studien APeX-2 und APeX-J sind doppelblinde, randomisierte Studien zu Berotralstat bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und ≥ 40 kg Körpergewicht mit HAE Typ I oder Typ II. Die Studien umfassen jeweils eine 10-wöchige Screening-Phase, inklusive einer Run-in-Phase von ≥ 14 bis ≤ 56 Tagen, und eine bis zu 240-wöchige (Studie APeX-2) bzw. bis zu 104-wöchige (Studie APeX-J) Behandlungsphase, die in 3 Phasen unterteilt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils die erste, 24-wöchige, placebokontrollierte Behandlungsphase der Studien APeX-2 und APeX-J mit Berotralstat in der Dosierung von 150 mg im Vergleich zu Placebo relevant.

In die Studien APeX-2 und APeX-J wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit klinischer Diagnose eines HAE Typ I oder Typ II definiert als C1-INH-Mangel gemäß funktioneller C1-INH-Aktivität $< 50\%$ des Normalwerts und einer Konzentration des Komplementfaktors C4 $<$ untere Grenze des Referenzbereichs (LLN) während der Screeningphase. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer anderen Form rezidivierender Angioödeme. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 2 HAE-Attacken während der ≥ 14 bis ≤ 56 Tage langen Run-in-Phase gehabt haben.

In der Studie APeX-2 wurden in Phase 1 insgesamt 121 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 110 mg Berotralstat (N = 41), 150 mg Berotralstat (N = 40) oder Placebo (N = 40) zugeteilt. 1 Patientin oder 1 Patient im Placeboarm erhielt keine Studienbehandlung. In der Studie APeX-J wurden in Phase 1 insgesamt 19 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 110 mg Berotralstat (N = 6), 150 mg Berotralstat (N = 7) oder Placebo (N = 6) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien jeweils stratifiziert nach HAE-Attackenrate zu Studienbeginn (≥ 2 HAE-Attacken/Monat vs. < 2 HAE-Attacken/Monat).

Die Behandlung mit Berotralstat im Studienarm mit der 150 mg Dosierung erfolgte in den Studien APeX-2 und APeX-J gemäß den Angaben in der Fachinformation.

In den Studien war die Bedarfstherapie von HAE-Attacken erlaubt. Eingesetzt werden konnten in der Studie APeX-2 aus Plasma gewonnene oder rekombinante C1-INH, Icatibant und Ecallantid, in der Studie APeX-J aus Plasma gewonnene C1-INH und Icatibant. Zudem war in beiden Studien eine Prophylaxe mit C1-INH aufgrund eines unvorhersehbaren / ungeplanten Eingriffs erlaubt. Die Patientinnen und Patienten durften innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening keine Androgene oder Tranexamsäure sowie innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening keine C1-INH zur Prophylaxe von HAE-Attacken erhalten haben.

Primärer Endpunkt der Studien war die Rate der durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt (Studie APeX-2) oder durch eine unabhängige Expertin bzw. einen unabhängigen Experten (APeX-J) bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

In der Gesamtschau weisen die Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J ein sehr ähnliches Studiendesign auf, welches sich letztlich nur geringfügig in der Dauer der placebo-kontrollierten Behandlungsphase unterscheidet. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich. Die beschriebenen Unterschiede in einzelnen demografischen und klinischen Charakteristika (Geschlecht, Abstammung) und den möglichen Begleitbehandlungen (östrogenhaltige Medikamente) zwischen den Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J stellen ebenfalls nicht die hinreichende Ähnlichkeit und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo infrage.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien VANGUARD sowie APeX-2 und APeX-J jeweils als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Auf der Seite der Intervention Garadacimab des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt 1 RCT vor (Studie VANGUARD). Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität für die Seite der Intervention Garadacimab. Auf der Seite der Komparators Berotralstat des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt für die vorliegende Nutzenbewertung keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Effektschätzungen der Studien APeX-2 und APeX-J vor. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Garadacimab mit Berotralstat vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten

indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien VANGUARD sowie APeX-2 und APeX-J traten jeweils keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

HAE-Attacken

Monatliche Rate

Für die monatliche Rate der HAE-Attacken zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat.

Attackenfreiheit

Für die Attackenfreiheit zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Garadacimab und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (Work Productivity and Activity Impairment: General Health [WPAI:GH] Frage 6)

Für die mittels WPAI:GH Frage 6 erhobene Aktivitätsbeeinträchtigung legt der pU keinen adjustierten indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL)

Für die mittels AE-QoL erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den AE-QoL Gesamtscore im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Garadacimab und Berotralstat. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegen keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

In der Studie VANGUARD traten keine Abbrüche wegen UEs auf. In der Studie APeX-2 trat im Berotralstat-Arm 1 Abbruch wegen UEs auf und in der Studie APeX-J trat im Berotralstat-Arm kein Abbruch wegen UEs auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Garadacimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat. Für den Endpunkt HAE-Attacken operationalisiert als Attackenfreiheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt, jedoch ergibt sich bei der ebenfalls für die Nutzenbewertung relevanten Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für den Endpunkt

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den AE-QoL Gesamtscore zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Garadacimab.

Tabelle 3: Garadacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE ^b	eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat ^c	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Garadacimab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.