

Garadacimab (hereditäres Angioödem)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-41

Version: 1.0

Stand: 27.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2019

DOI: 10.60584/A25-41

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Garadacimab (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.03.2025

Interne Projektnummer

A25-41

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-41>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Garadacimab (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-41>.

Schlagwörter

Garadacimab, Angioödem – Hereditäres, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04656418, NCT03485911, NCT03873116

Keywords

Garadacimab, Angioedemas – Hereditary, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04656418, NCT03485911, NCT03873116

Medizinisch-fachliche Beratung

- Heiko Traupe, Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikum Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Goddon
- Nadia Abu Rajab
- Simone Hess
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Mandy Kromp
- Katherine Rascher
- Claudia Selbach
- Lena Otzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Garadacimab wird bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems angewendet.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung

über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Traupe, Heiko	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich	I.29
I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.33
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.35
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.35
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.43
I 4.3 Ergebnisse	I.44
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.55
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.57
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.57
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.59
I 6 Literatur	I.61
I Anhang A Suchstrategien.....	I.64
I Anhang B Angaben zu Lokalisationen von HAE-Attacken sowie Vor- und Begleitbehandlungen	I.66
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.70
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.77

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Garadacimab	I.7
Tabelle 3: Garadacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Garadacimab	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat.....	I.21
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.27
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.33
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.36
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat.....	I.43
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity: HAE-Attacken) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.45
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortality, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.47
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.49
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Garadacimab vs. Berotralstat	I.58
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat	I.59
Tabelle 17: Garadacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.60
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Lokalisation der HAE-Attacken vor Studienbeginn – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	I.66
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vor- und Begleitbehandlung – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat.....	I.68
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Garadacimab vs. Placebo (Studie VANGUARD).....	I.71
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Garadacimab vs. Placebo (Studie VANGUARD).....	I.71

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.72
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.72
Tabelle 24: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.73
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)	1.73
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)	1.74
Tabelle 27: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)	1.75
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)	1.76

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Garadacimab und Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo	I.17

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AE-QoL	Angioedema-Quality-of-Life
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
CTC	Common Toxicity Criteria
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrom
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAE	hereditäres Angioödem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LLN	untere Grenze des Referenzbereichs
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NCI	National Cancer Institute
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment: General Health
VAS	visuelle Analogskala

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 zweckmäßiger 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 Berotrastat ^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 Berotrastat 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 Mindestdauer 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 Prüferin bzw. den Prüfer (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 Brückenkomparator 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
<p>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.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Garadacimab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.</p> <p>c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab im Vergleich mit der zweckmäßiger 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 Berotalstat ^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 (siehe Kapitel I 3). Dabei wählt der pU Berotalstat für die Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie. Der pU begründet diese Auswahl nicht, obwohl zu allen 3 Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Studien existieren, die möglicherweise für einen indirekten Vergleich geeignet wären [2-4]. In seiner Beschreibung des Zusatznutzens (Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2) erwähnt der pU eine Netzwerk-Metaanalyse, in der Garadacimab mit C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), Lanadelumab und Berotalstat verglichen worden sei, legt hierzu im Dossier jedoch keine Daten vor.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Garadacimab (Stand zum 03.01.2025 und 06.01.2025)
- bibliografische Recherche zu Garadacimab (letzte Suche am 03.01.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Garadacimab (letzte Suche am 06.01.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Garadacimab (letzte Suche am 18.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Berotralstat (letzte Suche am 03.01.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Berotralstat (letzte Suche am 06.01.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Berotralstat (letzte Suche am 19.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Garadacimab (letzte Suche am 18.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Berotralstat (letzte Suche am 21.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Indirekter Vergleich

Da der pU keine direkt vergleichende RCT mit Garadacimab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) oder Lanadelumab oder Berotralstat identifiziert hat, führt er eine Recherche nach RCTs für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [5] durch. Dafür wählt der pU aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Berotralstat als Komparator aus. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie VANGUARD und aufseiten von Berotralstat die Studien APeX-2 und APeX-J.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Garadacimab vs. Placebo						
CSL312_3001 (VANGUARD ^d)	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [9]
Berotralstat vs. Placebo						
BCX7353-302 (APeX-2 ^d)	ja	nein	ja	nein	ja [10,11]	ja [12-14]
BCX7353-301 (APeX-J ^d)	ja	nein	ja	nein	ja [15]	ja [13,14,16]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA; European Public Assessment Report d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studien APeX-2 und APeX-J wurden bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Berotralstat vorgelegt und bewertet [17].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

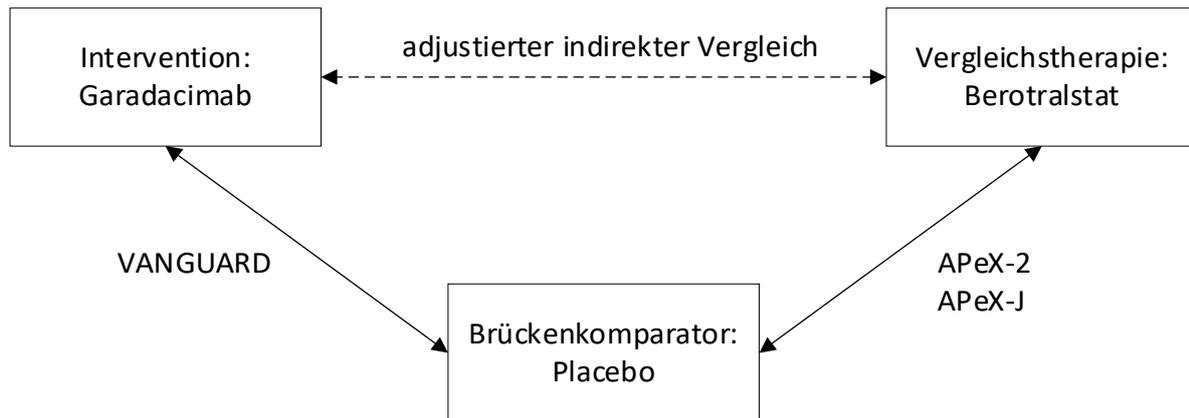


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Garadacimab und Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo

1.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Garadacimab vs. Placebo						
VANGUARD	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II <ul style="list-style-type: none"> ▪ C1-INH-Konzentration und / oder funktionelle C1-INH-Aktivität ≤ 50 % des Normalwerts ▪ C4-Konzentration < LLN ▪ ≥ 3 HAE-Attacken in den 3 Monaten vor Screening^b ▪ ≥ 2 HAE-Attacken während Run-in-Phase 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Garadacimab (N = 39) ▪ Placebo (N = 26) 	Screening: ≤ 1 Monat Run-in: ≥ 1 bis ≤ 2 Monate ^c Behandlung: 6 Monate Nachbeobachtung: 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^d	28 Zentren in Deutschland, Israel, Japan, Kanada, Niederlande, Ungarn, USA 01/2021–09/2022	primär: Rate der bestätigten HAE-Attacken während der 6-monatigen Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 182) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Berotralstat vs. Placebo						
APeX-2	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II <ul style="list-style-type: none"> ▪ funktionelle C1-INH-Aktivität < 50 % des Normalwerts^e ▪ C4-Konzentration < LLN^f ▪ ≥ 2 HAE-Attacken während Run-in-Phase 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Berotralstat 110 mg (N = 41)^g ▪ Berotralstat 150 mg (N = 40) ▪ Placebo (N = 40) 	Screening: ≤ 10 Wochen, inklusive Run-in (≥ 14 bis ≤ 56 Tage) Behandlung: 24 Wochen (placebokontrollierte Phase ^h) Nachbeobachtung: 3 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation ⁱ	57 Zentren in Deutschland, Frankreich, Kanada, Nord-Mazedonien, Österreich, Rumänien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 02/2018–04/2022 ^j	primär: Rate der bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 168) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
APeX-J	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II <ul style="list-style-type: none"> ▪ funktionelle C1-INH-Aktivität < 50 % des Normalwerts^e ▪ C4-Konzentration < LLN^f ▪ ≥ 2 HAE-Attacken während Run-in-Phase 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Berotralstat 110 mg (N = 6)^g ▪ Berotralstat 150 mg (N = 7) ▪ Placebo (N = 6) 	Screening: ≤ 10 Wochen, inklusive Run-in (≥ 14 bis ≤ 56 Tage) Behandlung: 24 Wochen (placebokontrollierte Phase ^h) Nachbeobachtung: 3 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation ⁱ	10 Zentren in Japan 12/2018–07/2021 ^k	primär: Rate der bestätigten HAE-Attacken während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis 168) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. 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.</p> <p>c. Die Run-in-Phase konnte parallel zum Screening beginnen. Wenn bei der Patientin / dem Patienten innerhalb des 1. Monats der Run-in-Phase ≥ 2 HAE-Attacken auftraten, konnte die Behandlungsphase beginnen, ansonsten wurde die Run-in-Phase um 1 Monat verlängert.</p> <p>d. Die Nachbeobachtungsvisite fand bei Patientinnen und Patienten statt, die nach Ende der Behandlungsphase nicht an der offenen Extensionsstudie CSL312_3002 [18] teilnahmen.</p> <p>e. Bei funktioneller C1-INH-Aktivität zwischen 50 % und LLN war als Kriterium für den Einschluss akzeptabel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mutation im SERPING-1-Gen (während des Screenings untersucht), die bekanntlich oder wahrscheinlich mit HAE Typ I oder Typ II assoziiert ist, oder ▫ erneut getestete funktionelle C1-INH-Aktivität < 50 % <p>f. In Abwesenheit einer niedrigen C4-Konzentration während einer interkritischen Phase (d. h., wenn bei der Patientin / dem Patienten keine HAE-Attacke auftritt) ist 1 der folgenden Kriterien zur Bestätigung eines HAE zulässig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mutation im SERPING-1-Gen (während des Screenings untersucht), die bekanntlich oder wahrscheinlich mit HAE Typ I oder Typ II assoziiert ist ▫ bestätigte Familiengeschichte eines C1-INH-Mangels ▫ während einer HAE-Attacke innerhalb des Screenings erneut getestete C4-Konzentration mit einem Resultat $< LLN$ <p>g. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>h. Nach der 24-wöchigen placebokontrollierten, doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten Berotralstat bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA; Studie APeX-2) bzw. bis zu Woche 104 oder bis Berotralstat kommerziell verfügbar ist (Studie APeX-J). In Behandlungsphase 2 (doppelblind) wurde Berotralstat 110 mg vs. Berotralstat 150 mg untersucht, Behandlungsphase 3 (offen) umfasste ausschließlich Berotralstat 150 mg.</p> <p>i. nach Abschluss der Behandlungsphase 3 bzw. vorzeitigem Behandlungsabbruch</p> <p>j. letzte Visite der placebokontrollierten Phase 1: 10.04.2019</p> <p>k. letzte Visite der placebokontrollierten Phase 1: 15.11.2019</p> <p>C4: Komplementfaktor C4; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem; LLN: untere Grenze des Referenzbereichs; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Garadacimab vs. Placebo		
VANGUARD	Garadacimab 400 mg an Tag 1, danach 200 mg alle 4 Wochen, s. c.	Placebo alle 4 Wochen, s. c.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen nicht erlaubt ▪ Unterbrechung der Behandlung erlaubt bei schwerer Hypersensitivität, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, bestätigten thromboembolischen Ereignissen oder abnormalen Blutungsereignissen, oder jeglichem Ereignis oder Laborauffälligkeit, die ein unannehmbares Risiko für die Patientin / den Patienten darstellt 	
	<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene: Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken mit C1-INH, Androgene, Antifibrinolytika oder andere niedermolekulare Medikamente innerhalb von 2 Wochen vor der Run-in-Phase und während der Studie ▪ Jugendliche (12–17 Jahre): Langzeitprophylaxe des HAE vor dem Screening und während der Studie ▪ monoklonale Antikörper wie Lanadelumab innerhalb von 3 Monaten vor der Run-in-Phase und während der Studie ▪ östrogenhaltige Medikamente mit systemischer Absorption (z. B. orale Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie), ACE-Inhibitoren innerhalb von 4 Wochen vor der Run-in-Phase und während der Studie ▪ Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der letzten Dosis des Prüfpräparats <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfstherapie zur Behandlung von HAE-Attacken mit aus Plasma gewonnenem oder rekombinantem C1-INH, Icatibant, Ecallantid ▪ Kurzzeitprophylaxe mit i. v. C1-INH vor medizinisch indizierten Eingriffen 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Berotralstat vs. Placebo		
APeX-2 und APeX-J	Berotralstat 150 mg täglich, oral	Placebo täglich, oral
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen nicht erlaubt ▪ Unterbrechung der Behandlung erlaubt bei bestimmten UEs, die potenziell im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, oder anderen gerechtfertigten Umständen^a 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzzeitprophylaxe von HAE-Attacken aufgrund eines geplanten Eingriffs während des Screenings oder während der Studie ▪ Androgene^b oder Tranexamsäure zur Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening oder während der Studie ▪ C1-INH zur Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder während der Studie ▪ Studie APeX-2: Lanadelumab zur Prophylaxe von HAE-Attacken während der Studie ▪ über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn oder während der Studie ▪ via P-gp transportierte Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn oder während der Studie ▪ ACE-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn oder während der Studie ▪ Initiierung einer östrogenhaltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen nach der Visite zum Screening oder während der Studie^c ▪ Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen nach der Visite zum Screening oder während der Studie 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfstherapie zur Behandlung von HAE-Attacken mit aus Plasma gewonnenem C1-INH, Icatibant; in Studie APeX-2 zusätzlich: rekombinanter C1-INH, Ecallantid ▪ Prophylaxe mit C1-INH aufgrund eines unvorhersehbaren / ungeplanten Eingriffs 		
<p>a. Bei Hautausschlag von Grad 1 oder 2, der im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht aber die Behandlung als von Nutzen erachtet wird, können sich Prüffärztin / Prüffarzt und Patientin / Patient dafür entscheiden, die Behandlung fortzusetzen. Wenn sich der Hautausschlag nicht verbessert oder verschlechtert, sowie bei Hautausschlag von Grad 3 oder 4, der im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, sollte die Behandlung abgebrochen werden; Studie APeX-2: Bei Unterbrechungen > 10 Tage wegen Hautausschlag, der im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, sollte die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.</p> <p>b. Eine Testosteron-Ersatztherapie war während der Studie erlaubt.</p> <p>c. Eine etablierte Verwendung (Initiierung ≥ 56 Tage vor dem Screening) war während der Studie erlaubt.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; CYP2D6: Cytochrom P450 2D6; CYP2C9: Cytochrom P450 2C9; CYP2C19: Cytochrom P450 2C19; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4;</p> <p>i. v.: intravenös; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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 (Episoden mit subkutanen oder mukosalen Schwellungen ohne begleitende Urtikaria) und dokumentiertem C1-Esterase-Inhibitor(C1-INH)-Mangel gemäß C1-INH-Konzentration und / oder funktionelle C1-INH-Aktivität $\leq 50\%$ des Normalwerts und Konzentration des Komplementfaktors C4 < untere Grenze des Referenzbereichs (LLN). Der C1-INH-Mangel musste vor Randomisierung bestätigt werden. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer anderen Form von Angioödemen, wie idiopathisches oder erworbenes Angioödem, rezidivierendes Angioödem assoziiert mit Urtikaria oder HAE Typ III. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 3 HAE-Attacken in den 3 Monaten vor Screening gehabt haben (gemäß Dokumentation in der Krankenakte der Patientin bzw. des Patienten). 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 (≥ 1 bis ≤ 2 Monate) erforderlich. Die Run-in-Phase konnte parallel zum Screening beginnen. Wenn bei der Patientin bzw. dem Patienten innerhalb des 1. Monats der Run-in-Phase ≥ 2 HAE-Attacken auftraten, konnte die Behandlungsphase beginnen, ansonsten wurde die Run-in-Phase um 1 Monat verlängert.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl HAE-Attacken/Monat in der Run-in-Phase erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Tagebuch überprüft. Die Einträge wurden durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt gesichtet und bewertet inwiefern es sich bei den berichteten Symptomen – unter Berücksichtigung aller verfügbaren medizinischen Informationen sowie ggf. zusätzlich klärender Fragen an die Patientin bzw. den Patienten – um eine HAE-Attacke handelte. Eine HAE-Attacke wurde als solche gewertet, wenn diese mindestens 1 Symptom oder Lokalisation oder eine Kombination mehrerer Symptome oder Lokalisationen umfasste bzw. betraf, die gleichzeitig oder nacheinander innerhalb von 24 Stunden auftraten. Zudem musste eine wahrnehmbare Schwellung und / oder entsprechende Beschwerden vorliegen. Ein prodromales Symptom allein oder die Einnahme von Bedarfsmedikation allein sollte nicht als eine Attacke gewertet werden.

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 [19].

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 (Tag 1 bis Tag 182). 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. In der ersten doppelblinden Behandlungsphase über 24 Wochen (Tag 1 bis Tag 168) wurde Berotralstat in 2 verschiedenen Dosierungen (110 mg und 150 mg) im Vergleich zu Placebo untersucht. In der zweiten, doppelblinden Behandlungsphase (Woche 24 bis Woche 48 [Studie APeX-2] bzw. Woche 24 bis Woche 52 [Studie APeX-J]) erhielten alle Patientinnen und Patienten Berotralstat in der Dosierung von 110 mg oder 150 mg. In der dritten, offenen Behandlungsphase (Woche 48 bis zu Woche 240 [Studie APeX-2] bzw. Woche 52 bis zu Woche 104 [Studie APeX-J]) erhielten alle Patientinnen und Patienten Berotralstat in der Dosierung von 150 mg. 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 C4-Konzentration < LLN während der Screeningphase. Bei einer funktionellen C1-INH-Aktivität zwischen 50 % und LLN war für den Einschluss der Patientin bzw. des Patienten in die Studie akzeptabel, wenn entweder eine Mutation im SERPING-1-Gen vorlag, die bekanntlich oder wahrscheinlich mit HAE Typ I oder Typ II assoziiert ist, oder eine erneut getestete funktionelle C1-INH-Aktivität < 50 % nachgewiesen wurde. In Abwesenheit einer niedrigen C4-Konzentration während einer interkritischen Phase (d. h., wenn bei der Patientin bzw. dem Patienten keine HAE-Attacke auftritt) war 1 der folgenden Kriterien zur Bestätigung eines HAE zulässig: 1.) Mutation im SERPING-1-Gen, die bekanntlich oder wahrscheinlich mit HAE Typ I oder Typ II assoziiert ist, 2.) bestätigte Familiengeschichte eines C1-INH-Mangels, 3.) während einer HAE-Attacke innerhalb des Screenings erneut getestete C4-Konzentration mit einem Resultat < LLN. 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.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl HAE-Attacken/Monat während der Run-in-Phase erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Tagebuch überprüft. Die Einträge wurden durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt (Studie APeX-2) oder durch die unabhängige Expertin bzw. den unabhängigen Experten (Studie APeX-J) gesichtet und bewertet, inwiefern es sich bei den berichteten Symptomen – unter Berücksichtigung klinischer Charakteristika sowie ggf. zusätzlich klärender Fragen an die Patientin bzw. den Patienten – um eine HAE-Attacke handelte. Eine HAE-Attacke wurde als solche gewertet, wenn diese mit Symptomen einer Schwellung einherging. Symptome einer Schwellung konnten neben den sichtbaren Schwellungen auch Beschwerden in der oropharyngealen oder abdominalen Region umfassen, die auf eine innere Schwellung hindeuten. Zudem musste die HAE-Attacke entweder behandelt worden sein, eine medizinische Versorgung erfordert haben oder nachweislich zu einer Funktionsbeeinträchtigung geführt 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 (erfasst zwischen 1. Screeningvisite und Behandlungsbeginn; ≥ 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 [20]. Der Berotralstat-Arm mit der Dosierung von 110 mg ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt.

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 (Tag 1 bis 168). Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Garadacimab vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 39	N ^a = 25	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Alter [Jahre], MW (SD)	43 (17)	38 (13)	40 (14)	45 (14)	37 (9)	42 (14)
Geschlecht [w / m], %	62 / 38	56 / 44	58 / 43	68 / 33	86 / 14	83 / 17
Abstammung, n (%)						
weiß	33 (85)	22 (88)	38 (95)	37 (93)	0 (0)	0 (0)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	1 (4)	1 (3)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	4 (10)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	6 (86)	6 (100)
weitere	2 (5) ^b	0 (0) ^b	1 (3) ^c	1 (3) ^c	1 (14) ^c	0 (0) ^c
BMI beim Screening [kg/m ²], MW (SD)	27,9 (6,0)	28,4 (7,6)	30,4 (6,7)	29,3 (6,8)	22,3 (5,0)	28,3 (5,9)
HAE-Typ, n (%)						
Typ I	34 (87)	22 (88)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Typ II	5 (13)	3 (12)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)	21 (54)	17 (68)	26 (65)	34 (85)	4 (57)	5 (83)
Familiäre Vorgeschichte von HAE, n (%)	34 (87)	23 (92)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zeit seit Diagnose [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.	28,7 (13,1)	33,4 (14,0)	17,7 (9,1)	22,3 (11,4)
Zeit seit Diagnose [Jahre], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	26,5 [4,0; 53,0]	32,5 [2,0; 62,0]	21,0 [4,0; 26,0]	21,5 [10,0; 37,0]
Alter bei der ersten Diagnose, n (%)						
≤ 17 Jahre	18 (46)	12 (48)	18 (45) ^d	16 (40) ^d	1 (14) ^d	1 (17) ^d
> 17 Jahre	21 (54) ^d	13 (52) ^d	22 (55) ^d	24 (60) ^d	6 (86) ^d	5 (83) ^d
Vorherige Langzeitprophylaxe, n (%) ^e	14 (36)	7 (28)	30 (75) ^f	29 (73) ^f	6 (86)	4 (67)
Rate der HAE-Attacken [Attacken/Monat], MW (SD) ^g	2,9 (2,3)	3,1 (2,3)	3,1 (1,6)	2,9 (1,1)	2,0 (1,1)	2,5 (1,5)
Rate der HAE-Attacken [Attacken/Monat], Median [Min; Max] ^g	1,8 [1; 10]	2 [1; 10]	2,7 [0,9; 6,7]	3,0 [1,3; 6,2]	2,2 [0,8; 3,9]	2,2 [0,9; 5,3]

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Garadacimab vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 39	N ^a = 25	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	3 (12 ^d) ^h	3 (8 ^d) ⁱ	5 (13 ^d) ⁱ	0 (0)	1 (17 ^d) ^j
Studienabbruch, n (%)	1 (3 ^d) ^k	3 (12 ^d) ^k	k. A. ^l	k. A. ^l	k. A. ^l	k. A. ^l

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben.
b. beinhaltet die Kategorien „Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln“ und „andere“
c. beinhaltet die Kategorie „andere“
d. eigene Berechnung
e. Studie VANGUARD: in den letzten 3 Monaten vor der Screeningphase; Studien APeX-2 und APeX-J: jegliche vorherige prophylaktische Behandlung des HAE
f. Im Interventions- bzw. Kontrollarm hatten 12 (30 %) vs. 11 (28 %) Patientinnen und Patienten eine prophylaktische Behandlung innerhalb 30 Tage vor der Screeningphase.
g. Studie VANGUARD: in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase (abweichend für Patientinnen und Patienten mit HAE-Prophylaxe in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase: in den 3 Monaten vor Beginn der HAE-Prophylaxe); Studien APeX-2 und APeX-J: zwischen Screening und Beginn der Studienmedikation
h. Grund für den Therapieabbruch im Kontrollarm war in allen Fällen: Entscheidung der Patientin / des Patienten.
i. während der placebokontrollierten Phase 1; Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- bzw. Kontrollarm waren: UEs (jeweils 3 %), fehlende Wirksamkeit (3 % vs. 5 %), Einwilligung zurückgezogen (jeweils 3 %), andere Gründe (0 vs. 3 %) (Prozentangaben: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten). Darüber hinaus erhielt 1 Patientin oder 1 Patient im Kontrollarm keine Studienbehandlung.
j. während der placebokontrollierten Phase 1; Grund für den Therapieabbruch im Kontrollarm war: UE
k. keine Angaben zum Abbruchgrund
l. Es liegen keine expliziten Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch vor. Aus Modul 4 A geht hervor, dass im Interventions- vs. Kontrollarm 38 vs. 36 Patientinnen und Patienten (Studie APeX-2) bzw. 7 vs. 6 Patientinnen und Patienten (Studie APeX-J) alle Beurteilungen in der placebokontrollierten Phase 1 abgeschlossen haben.

BMI: Body Mass Index; HAE: hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;
w: weiblich

Die Charakteristika der Patientenpopulationen sind zwischen den einzelnen Studien und Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten in den 3 Studien waren im Mittel um die 40 Jahre alt. Die Population der Studien VANGUARD und APeX-2 war mehrheitlich weiß und zu etwa 60 % weiblich, in der kleineren Studie APeX-J waren die Patientinnen und Patienten mehrheitlich asiatisch und zu etwa 85 % weiblich. HAE Typ I lag in der Studie VANGUARD bei 87,5 % der Patientinnen und Patienten vor, HAE Typ II bei 12,5 % der Patientinnen und Patienten. Dies liegt in einer ähnlichen Größenordnung verglichen mit den Angaben zur Häufigkeit von Typ I und Typ II in den Leitlinien [21,22]. Für die Studien APeX-2 und APeX-J liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten HAE Typ I bzw. Typ II vorlag. Eine Vorgeschichte von laryngealen Attacken war in den Placeboarmen der Studien etwas häufiger als in den Interventionsarmen. Häufige Lokalisationen von vorherigen HAE-Attacken bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfassten Extremitäten, Abdomen, (Uro-)Genitaltrakt sowie Kopf bzw. Gesicht (siehe Tabelle 18 in I Anhang B). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in den Studien APeX-2 und APeX-J war mit einer Langzeitprophylaxe vorbehandelt, wobei bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten in der Studie APeX-2 eine Langzeitprophylaxe innerhalb 30 Tage vor Screening erfolgte (Angaben zu diesem Zeitraum liegen für die Studie APeX-J nicht vor). In der Studie VANGUARD hatten in den 3 Monaten vor dem Screening etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten eine Langzeitprophylaxe erhalten. Wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeglicher vorheriger Langzeitprophylaxe in der Studie VANGUARD ist, bleibt aufgrund fehlender Angaben unklar. Die Patientinnen und Patienten in den Studien wiesen eine durchschnittliche Rate von etwa 2 bis 3 HAE-Attacken/Monat in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase (Studie VANGUARD) bzw. zwischen Screening und Beginn der Studienmedikation (Studien APeX-2 und APeX-J) auf.

In allen 3 Studien brachen mehr Patientinnen und Patienten (12 % bis 17 %) im Placeboarm die Therapie vorzeitig ab. Dies zeigt sich für die Studie VANGUARD auch bei den Studienabbrüchen (3 % im Interventionsarm vs. 12 % im Placeboarm). Für die Studien APeX-2 und APeX-J liegen keine expliziten Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch vor. Aus Modul 4 A geht hervor, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten alle Beurteilungen in der placebokontrollierten Phase 1 abgeschlossen hat.

I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Studiendesign

Die Studien VANGUARD und APeX-2 sowie APeX-J sind multizentrische, doppelblinde RCTs, in die jeweils Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder Typ II eingeschlossen wurden. Alle 3 Studien umfassen jeweils eine Run-in-Phase, in der die Patientinnen und Patienten ≥ 2 HAE-Attacken haben mussten, um in die Behandlungsphase mit der Studienmedikation übergehen zu können.

Die Dauer der placebokontrollierten Behandlungsphase, welche in der Studie VANGUARD 6 Monate (26 Wochen) beträgt und in den Studien APeX-2 und APeX-J jeweils 24 Wochen umfasst, wird als hinreichend vergleichbar eingeschätzt. Die Zeiträume der Studiendurchführung unterscheiden sich nur geringfügig. Während die Studie VANGUARD im Jahr 2021 begann und 2022 abgeschlossen wurde, haben die Studien APeX-2 und APeX-J bereits im Jahr 2018 begonnen und die placebokontrollierte Phase wurde jeweils 2019 abgeschlossen. Die Studie APeX-J wurde ausschließlich in Japan durchgeführt, während die Studien VANGUARD und APeX-2 Patientinnen und Patienten global rekrutierten (in der Studie VANGUARD auch in Japan). Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Merkmal Region die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst. Der Unterschied im Merkmal Region in der Studie APeX-J stellt daher insgesamt die hinreichende Ähnlichkeit der Studien nicht infrage.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Angaben zu den Patientencharakteristika befinden sich in Abschnitt I 3.2, Angaben zu Lokalisation der HAE-Attacken vor Studienbeginn sowie zu Vor- und Begleitbehandlungen der Patientenpopulationen sind zudem ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Unterschiede in den Patientencharakteristika zeigen sich in der Studie APeX-J im Vergleich zu den beiden Studien APeX-2 und VANGUARD hinsichtlich des Anteils von Frauen und der Abstammung. Zwar war in der Studie APeX-J der Anteil von Frauen an der Studienpopulation etwas höher als in den Studien VANGUARD und APeX-2, insgesamt wurden jedoch in allen Studien mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Entsprechend der Studiendurchführung in Japan wurden in die Studie APeX-J hauptsächlich asiatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wohingegen die Population in den Studien VANGUARD und APeX-2 mehrheitlich weiß war. Es liegen keine Hinweise vor, dass das Merkmal Abstammung die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst. Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen den Studien VANGUARD und APeX-2 sowie APeX-J als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Für die Studien APeX-2 und APeX-J liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten HAE Typ I bzw. Typ II vorlag. Dies ist jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Dies ist darin begründet, dass sich zum einen HAE Typ I und Typ II hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik, Prognose und Behandlungsoptionen nicht unterscheiden, und zum anderen unter der Annahme einer Häufigkeit von Typ I und Typ II gemäß den Leitlinien [21,22] sowie der Verwendung hinreichend vergleichbarer Einschlusskriterien in den Studien von einer Verteilung von Typ I und Typ II vergleichbar zur Studie VANGUARD auszugehen ist. Auch hinsichtlich der familiären Vorgeschichte von HAE fehlen Angaben für die Studien APeX-2 und APeX-J. Eine Familienanamnese ist für die Diagnose des HAE relevant [21,22]. Es liegen allerdings keine Hinweise vor, dass das Merkmal familiäre Vorgeschichte die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst. Es ist zudem – unter

Berücksichtigung der als hinreichend vergleichbar eingeschätzten Ein- und Ausschlusskriterien der Studien – nicht davon auszugehen, dass potenzielle Unterschiede in diesen einzelnen Charakteristika in einem solchen Umfang vorliegen, dass sie die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs basierend auf den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J infrage stellen.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Der Brückenkomparator im vorliegenden indirekten Vergleich ist Placebo. In der Studie VANGUARD sowie den Studien APeX-2 und APeX-J war die Einnahme von Bedarfsmedikation mit C1-INH und Icatibant zur Behandlung von HAE-Attacken sowie die Kurzzeitprophylaxe mit C1-INH vor medizinisch indizierten Eingriffen erlaubt. In den Studien VANGUARD und APeX-2 war auch Ecallantid als Bedarfsmedikation erlaubt, das jedoch in Deutschland nicht zugelassen ist. Ecallantid wurde jedoch sowohl in der Studie VANGUARD als auch in der Studie APeX-2 [14] bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten als Begleitmedikation für HAE-Attacken eingesetzt.

Eine Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken mit C1-INH, Androgenen oder Antifibrinolytika bzw. Tranexamsäure war in den Studien innerhalb definierter Zeiträume vor dem Screening bzw. der Run-in-Phase sowie während der Studien nicht erlaubt. Auch eine Behandlung mit Lanadelumab zur Prophylaxe war in allen 3 Studien nicht erlaubt. Zudem durften Angiotensin-konvertierendes Enzym(ACE)-Inhibitoren während der Studien nicht verabreicht werden, sowie in der Studie VANGUARD innerhalb von 4 Wochen vor der Run-in-Phase bzw. in den Studien APeX-2 und APeX-J innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S1-Leitlinie [22] sowie den Empfehlungen der World Allergy Organization (WAO) und European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [21], denen zufolge ACE-Inhibitoren die Häufigkeit bzw. Schwere von HAE-Attacken steigern können, und daher abzusetzen sind und künftig gemieden werden müssen.

Hinsichtlich der Vor- und Begleitbehandlung mit östrogenhaltigen Medikamenten unterscheiden sich die Studien APeX-2 und APeX-J von der Studie VANGUARD. In der Studie VANGUARD durften keine östrogenhaltigen Medikamente mit systemischer Absorption (z. B. orale Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie) innerhalb von 4 Wochen vor der Run-in-Phase und während der Studie verabreicht werden. Dies entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [21,22], denen zufolge östrogenhaltige orale Kontrazeptiva und Östrogen-Hormonersatztherapien die Häufigkeit bzw. Schwere von HAE-Attacken steigern können, und daher abzusetzen sind und künftig gemieden werden müssen. Dahingegen war in den Studien APeX-2 und APeX-J nur die Initiierung einer östrogenhaltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen nach der Visite zum Screening oder während der Studie nicht erlaubt. Eine etablierte Verwendung (Initiierung \geq 56 Tage vor dem Screening) durfte während der Studien fortgesetzt werden. Angaben dazu, wie viele Patientinnen in den Studien

APeX-2 und APeX-J östrogenhaltige Medikamente erhielten, liegen jedoch nicht vor. Um den potenziellen Einfluss der unterschiedlichen Vorgaben hinsichtlich östrogenhaltiger Medikamente auf die Studienergebnisse einzuschätzen, wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht, inwiefern sich die Effekte für den Endpunkt HAE-Attacken (operationalisiert als monatliche Rate) bei Männern (kein potenzieller Einsatz östrogenhaltiger Medikamente) von denen zur gesamten Studienpopulation (potenzieller Einsatz östrogenhaltiger Medikamente) unterscheiden. Dabei zeigen sich bei Männern Effekte von Garadacimab gegenüber Berotralstat (eigene Berechnung eines indirekten Vergleichs nach Bucher [5], Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,39]; $p = 0,002$; basierend auf vorliegenden Ergebnissen zur Studie VANGUARD und APeX-2), die vergleichbar sind zu den Effekten basierend auf den gesamten Studienpopulationen (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,20 [0,09; 0,47]; $p < 0,001$; siehe Tabelle 12). Somit kann hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass eine potenzielle Behandlung mit östrogenhaltigen Medikamenten in der Studie APeX-2 und APeX-J, die HAE-Attacken auslösen können, die Ergebnisse des indirekten Vergleichs relevant beeinflusst. Der potenzielle Einfluss des Unterschieds zwischen den Studien hinsichtlich der Gabe östrogenhaltiger Medikamente auf die Ergebnisse des vorliegenden indirekten Vergleichs wird daher als vernachlässigbar eingeschätzt.

Insgesamt wird der Einsatz von während der Studie verabreichten Bedarfsmedikationen als hinreichend vergleichbar zwischen den Studien eingeschätzt (siehe Tabelle 19 in I Anhang B), wobei für die Studie APeX-J keine Angaben vorliegen. In den Studien VANGUARD und APeX-2 wurde hauptsächlich C1-INH und Icatibant zur Bedarfsbehandlung des HAE verabreicht. Basierend auf den Vorgaben in der Studienplanung zu erlaubten und nicht erlaubten Begleitbehandlungen ist davon auszugehen, dass C1-INH und Icatibant auch in der Studie APeX-J als Bedarfsmedikation verabreicht wurden.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist deren Ähnlichkeit. Die Studien weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf, welches sich letztlich nur geringfügig in der Dauer der placebokontrollierten 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 die hinreichende Ähnlichkeit und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo ebenfalls nicht infrage.

I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Laut Angabe des pU seien die Ergebnisse der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So sei die Studie VANGUARD u. a. in Studienzentren in Deutschland (ca. 21 % der randomisierten Patientinnen und Patienten) und anderen westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) durchgeführt worden. Auch die Studie APeX-2 sei in Studienzentren in Nordamerika und Europa, einschließlich deutscher Studienzentren, durchgeführt worden. Die Studie APeX-J sei in japanischen Studienzentren durchgeführt worden. Die Mehrheit der in die Studie VANGUARD bzw. APeX-2 und APeX-J eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sei kaukasischer Abstammung (ca. 85 % bzw. ca. 81 %) gewesen. Die Behandlung des HAE folge in diesen Ländern einem vergleichbaren Standard und richte sich nach den Vorgaben der internationalen Leitlinie [21]. Zur Behandlung akuter HAE-Attacken haben in den Studien dieselben Wirkstoffe zur Verfügung gestanden, die auch im klinischen Alltag in Deutschland eingesetzt werden. Die Ergebnisse der Studien

VANGUARD, APeX-2 und APeX-J seien daher vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - HAE-Attacken
 - Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH) Frage 6
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels Angioedema-Quality-of-Life(AE-QoL)-Fragebogen
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat

Vergleich Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität ^a	HAE-Attacken ^b	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)	SUEs	Schwere UEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Garadacimab vs. Placebo									
VANGUARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^d
Berotralstat vs. Placebo									
APeX-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^e	ja	nein ^d
APeX-J	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^e	ja	nein ^d
Indirekter Vergleich durchführbar	ja ^f	ja	ja ^f	ja	ja	ja	nein ^g	ja ^f	nein ^g
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als monatliche Rate von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums und als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Attackenfreiheit) c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgende Textabschnitte d. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie / den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. e. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder Grad DMID 4 (lebensbedrohlich). f. Es wurde vom pU kein indirekter Vergleich in Modul 4 A vorgelegt. g. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten verfügbar sind.</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; HAE: hereditäres Angioödem; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>									

HAE-Attacken

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt das Therapieziel gemäß der abgelaufenen deutschen S1-Leitlinie zum HAE durch C1-INH-Mangel aus dem Jahr 2019 [22] die Vermeidung einer Erstickung, die Vermeidung von Attacken oder Verminderung der Krankheitsaktivität (Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken) und, damit verbunden, die Normalisierung der Lebensqualität dar. Die aktuelleren internationalen Empfehlungen der WAO und EAACI zur Behandlung des HAE aus dem Jahr 2021 beschreibt als Therapieziel einer Langzeitprophylaxe, die vollständige Kontrolle der Erkrankung und Normalisierung des Lebens

der Patientinnen und Patienten. Eine vollständige Kontrolle bedeutet dabei, dass die Patientin bzw. der Patient keine Attacken mehr hat [21].

HAE-Attacken stellen in der vorliegenden Indikation patientenrelevante Ereignisse dar und eine Vermeidung von HAE-Attacken ist wie zuvor beschrieben ein zentrales Therapieziel. Als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts HAE-Attacken wird die HAE-Attackenrate (operationalisiert als mittlere monatliche Rate während der Behandlungsphase) und die Attackenfreiheit (operationalisiert als Anteil Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase) angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Nachfolgend wird die Erfassung und Operationalisierung der HAE-Attacken in den Studien erläutert.

Erfassung von HAE-Attacken

Die Erfassung von HAE-Attacken erfolgte sowohl in der Studie VANGUARD als auch in den Studien APeX-2 und APeX-J über Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Tagebuch. In der Studie VANGUARD sollten die Patientinnen und Patienten ihr Tagebuch ausfüllen, wenn Symptome einer potenziellen HAE-Attacke auftraten. Dabei sollte die Patientin bzw. der Patient zusätzliche Informationen zur Attacke (Beginn und Ende, Lokalisation, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, Einsatz von Bedarfsmedikationen) eintragen und das Studienzentrum innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Symptome kontaktieren. Traten innerhalb von 24 Stunden zusätzliche Symptome auf, sollten diese in das Tagebuch als Aktualisierungen eingetragen werden (als neue Symptome zählten solche, die ≥ 24 Stunden nach Abklingen vorheriger Symptome auftraten). In den Studien APeX-2 und APeX-J sollten die Patientinnen und Patienten ihr Tagebuch hingegen täglich ausfüllen und angeben, ob Symptome einer HAE-Attacke innerhalb der letzten 24 Stunden auftraten oder nicht. Das Tagebuch wurde also unabhängig vom Auftreten einer HAE-Attacke ausgefüllt. Wenn die Patientin bzw. der Patient eine HAE-Attacke berichtete, sollte sie bzw. er zusätzliche Informationen zur Attacke (Beginn und Ende, Symptome, Lokalisation, Schweregrad, verabreichte Behandlungen, Inanspruchnahme zusätzlicher medizinischer Hilfe) eintragen. Die Prüferin bzw. der Prüfer sollte die Patientin bzw. den Patienten innerhalb von etwa 2 Werktagen nach der HAE-Attacke kontaktieren.

In allen Studien wurde der Umgang mit dem Tagebuch trainiert und das protokollkonforme Ausfüllen durch weitere Maßnahmen, wie z. B. erneutes Training und Telefonanrufe zwischen den Visiten, sichergestellt. Bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation sollte in den Studien APeX-2 und APeX-J weiterhin das Auftreten von HAE-Attacken im Tagebuch bis zur Nachbeobachtungsvisite (3 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation) dokumentiert werden. Auch in der Studie VANGUARD war gemäß Studienplanung bei vorzeitigem Abbruch weiterhin die Dokumentation von HAE-Attacken vorgesehen (bis 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Inwiefern es sich bei den

berichteten Symptomen um eine HAE-Attacke handelt, wurde basierend auf den Tagebuch-Einträgen durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt bestätigt (Studien VANGUARD und APeX-2) oder durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt überprüft und von einer unabhängigen Expertin bzw. einem unabhängigen Experten bestätigt (Studie APeX-J). Dabei wurden in den Studien alle verfügbaren medizinischen Informationen bzw. klinischen Charakteristika berücksichtigt, sowie ggf. zusätzlich klärende Fragen an die Patientin bzw. den Patienten gestellt. Gemäß den Kriterien in der Studie VANGUARD wurde eine HAE-Attacke als solche gewertet, wenn diese mindestens 1 Symptom oder Lokalisation oder eine Kombination mehrerer Symptome oder Lokalisationen umfasste bzw. betraf, die gleichzeitig oder nacheinander innerhalb vom 24 Stunden auftraten. Zudem musste eine wahrnehmbare Schwellung und / oder entsprechende Beschwerden vorliegen. Eine Liste von typischen Symptomen und Lokalisationen ist in der Studienplanung aufgeführt, um die Prüffärztinnen und Prüffärzte dabei zu unterstützen, die mit einer HAE-Attacke verbundenen Symptome und ihre Lokalisationen zu erkennen. Ein prodromales Symptom allein oder die Einnahme von Bedarfsmedikation allein sollte nicht als eine Attacke gewertet werden. Gemäß den Kriterien in den Studie APeX-2 und APeX-J wurde eine HAE-Attacke als solche gewertet, wenn diese mit Symptomen einer Schwellung einherging. Prodromale Symptome in Abwesenheit einer Schwellung zählten nicht als HAE-Attacke. Symptome einer Schwellung konnten neben den sichtbaren Schwellungen auch Beschwerden in der oropharyngealen oder abdominalen Region umfassen, die auf eine innere Schwellung hindeuten. Zudem musste die HAE-Attacke entweder behandelt worden sein, eine medizinische Versorgung erfordert haben oder nachweislich zu einer Funktionsbeeinträchtigung geführt haben. Eine neue Attacke musste sich zeitlich von einer vorherigen Attacke abgrenzen, d. h. sie durfte nicht innerhalb von 24 Stunden (Studie VANGUARD) bzw. 48 Stunden (Studien APeX-2 und APeX-J) nach dem Ende der vorherigen HAE-Attacke beginnen. Die Erfassung von HAE-Attacken durch die Patientin oder den Patienten wird – insbesondere auch durch die umfassenden Schulungsmaßnahmen, regelmäßigen Visiten mit Sichtung und Vervollständigung der Tagebücher sowie klaren Protokollvorgaben – in allen 3 Studien als geeignet angesehen, HAE-Attacken nahezu vollständig zu erfassen.

Zusätzlich wurde in den Studien der Schweregrad der HAE-Attacken eingestuft. In den Studien APeX-2 und APeX-J sollte die Patientin bzw. der Patient im Tagebuch den Schweregrad der HAE-Attacke angeben, Angaben zur Schweregradeinteilung liegen für die Studien APeX-2 und APeX-J jedoch nicht vor. In der Studie VANGUARD erfolgte die Schweregradeinteilung (mild, moderat, schwer) durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt anhand in der Studienplanung definierter Kriterien (Grad der Einschränkung täglicher Aktivitäten, Notwendigkeit [medizinischer] Hilfe, Einsatz einer Bedarfstherapie bzw. anderer Begleitbehandlungen).

Insgesamt wird die Erfassung von HAE-Attacken in den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J als hinreichend ähnlich angesehen. Die beschriebenen Unterschiede (insbesondere

hinsichtlich täglicher vs. anlassbezogener Erfassung) stellen die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo nicht infrage. Unklar bleibt jedoch, inwiefern die Einstufung des Schweregrades in den Studien vergleichbar erfolgte, sodass in der vorliegenden Datensituation Auswertungen zu jeglichen HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad herangezogen werden (siehe nachfolgenden Textabschnitt).

Für die Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierung

Im Hinblick auf die in den Leitlinien [21,22] beschriebenen Therapieziele einer Vermeidung von HAE-Attacken bzw. der vollständigen Kontrolle der Erkrankung (definiert als Attackenfreiheit) wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken sowie die Attackenfreiheit herangezogen. Sowohl in der Studie VANGUARD als auch in den Studien APeX-2 und APeX-J waren Auswertungen zu beiden Operationalisierungen in der Studienplanung prädefiniert.

Die Attackenfreiheit war in den Studien definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase (26 Wochen in der Studie VANGUARD bzw. 24 Wochen in den Studien APeX-2 und APeX-J). Die monatliche Rate der HAE-Attacken der Patientin bzw. des Patienten während der Behandlungsphase wurde berechnet als die Anzahl der HAE-Attacken dividiert durch die Beobachtungsdauer (in Tagen) der Patientin bzw. des Patienten ab Behandlungsbeginn multipliziert mit 30,4375 Tagen (Studie VANGUARD) bzw. 28 Tagen (Studien APeX-2 und APeX-J). Insgesamt wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen der monatlichen Rate von HAE-Attacken und der Attackenfreiheit zwischen den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J ausgegangen.

In die herangezogenen Auswertungen zur Operationalisierung der monatlichen Rate von HAE-Attacken und der Attackenfreiheit gehen alle bestätigten HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad und unabhängig von der Lokalisation ein. Dies ist sachgerecht, da HAE-Attacken unabhängig vom Schweregrad und der Lokalisation mit einer spürbaren Symptomatik einhergehen und somit patientenrelevant sind. Aufgrund der zuvor beschriebenen Unterschiede in der Beurteilung des Schweregrades der HAE-Attacken und den fehlenden Informationen zur Schweregradeinteilung ist eine Betrachtung abhängig vom Schweregrad in der vorliegenden Datensituation nicht möglich. Da einzig für die Studien APeX-2 und APeX-J Angaben zur Lokalisation (abdominal, peripher, gemischt, laryngeal) der bestätigten HAE-Attacken vorliegen (im Dossier zu Berotralstat [13]), sind keine Aussagen getrennt nach der Lokalisation der HAE-Attacken möglich.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI:GH Frage 6)

Der Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mittels der Frage 6 des WPAI:GH ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Frage 6 des WPAI:GH lautet „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten 7 Tagen

auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, mit Ausnahme der Arbeit?“. Die Patientin bzw. der Patient nimmt eine Bewertung auf einer Skala von 0 bis 10 vor, wobei 0 für „gesundheitliche Probleme haben meine normalen täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt“ und 10 für „gesundheitliche Probleme haben mich an meinen normalen täglichen Aktivitäten vollständig gehindert“ steht.

Die Erhebung des WPAI:GH erfolgte in der Studie VANGUARD bei Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahren. In der Studie VANGUARD waren nur 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 2 Patientinnen und Patienten im Placeboarm < 16 Jahre alt und haben somit keinen WPAI:GH-Fragebogen ausgefüllt. In den Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte die Erhebung unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten.

Die Erhebung des WPAI:GH erfolgte in der Studie VANGUARD an Tag 1, Tag 31, Tag 61, Tag 91, Tag 121, Tag 151 und Tag 182, in den Studien APeX-2 und APeX-J an Tag 1, Tag 29, Tag 57, Tag 85, Tag 127 und Tag 169. Die Rücklaufquoten im Interventions- und Placeboarm zu allen Zeitpunkten liegen in der Studie VANGUARD bei durchschnittlich 90 %, in den Studien APeX-2 bei ≥ 90 % und in der Studie APeX-J bei 100 %.

Für die Studien APeX-2 und APeX-J wurden im Verfahren zu Berotralstat in Modul 4 A für den WPAI:GH Frage 6 Auswertung der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM; in den Studienunterlagen prädefiniert) vom pU vorgelegt. Laut Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers sei im Gegensatz dazu in der Studie VANGUARD eine Responderanalyse durchgeführt worden. Der pU führt aus, dass eine MMRM-Analyse ein stetiges Zielkriterium erfordere, um verlässliche und interpretierbare Ergebnisse zu liefern. Bei der Auswertung der einzelner Frage 6 des WPAI:GH könne laut pU nicht von einem (annähernd) stetigen Zielkriterium ausgegangen werden, sodass er keine Auswertung mittels MMRM-Analyse durchführt. Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Die Bewertung der Frage 6 des WPAI:GH erfolgt durch Einkreisen des zutreffenden Wertes auf einer Skala von 0 bis 10. Diese anhand einer Skala mit 11 Ausprägungen gemessenen Daten können als annähernd linear betrachtet werden und eine MMRM-Analyse kann durchgeführt werden. Da der pU keine Auswertung mittels MMRM für der Studie VANGUARD durchführt, liegt für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) kein adjustierter indirekter Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat vor.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Endpunkte Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie VANGUARD an Tag 1, Tag 91 und Tag 182, in den Studien APeX-2 und APeX-J an Tag 1, Tag 29, Tag 57, Tag 85, Tag 127 und Tag 169. Die Rücklaufquoten liegen im

Interventions- und Placeboarm zu allen Zeitpunkten in der Studie VANGUARD bei durchschnittlich 90 %, in der Studie APeX-2 bei ≥ 90 % und in der Studie APeX-J bei 100 %.

Zusätzlich war in den Studien APeX-2 und APeX-J neben der Erhebung an den zuvor genannten geplanten Studienvisiten eine Erhebung – beginnend ab Woche 4 – vorgesehen, wenn bei der Patientin bzw. dem Patienten nach der letzten Visite eine HAE-Attacke auftrat. Laut statistischem Analyseplan gehen diese zusätzlichen Erhebungen nicht in die MMRM-Auswertungen ein, sondern nur die Erhebungen zu den geplanten Visiten. Insgesamt erfolgte die Erhebung in den APeX-2 und APeX-J häufiger als in der Studie VANGUARD. Vor dem Hintergrund der vorliegenden chronischen Erkrankung und der kontinuierlichen Therapie, wird eine potenzielle Verzerrung durch die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte als vernachlässigbar eingeschätzt. Die vom pU für den Gesundheitszustand vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn mittels MMRM zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels AE-QoL)

Der AE-QoL ist ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch HAE-spezifische Symptome [23-25]. Der Fragebogen besteht aus 17 Fragen zu 4 Domänen (Funktion, Fatigue / Stimmung, Angst / Scham und Ernährung). Jede Frage wird auf einer 5-Punkte-Likert Skala (nie, selten, gelegentlich, oft, sehr oft) bezüglich des Zeitraums der letzten 4 Wochen beantwortet.

Die Scores der einzelnen Domänen ebenso wie der Gesamtscore (Mittelwert der einzelnen Domänen) werden linear auf einen Wertebereich von 0 bis 100 transformiert, höhere Werte bedeuten eine stärkere Einschränkung. Der Fragebogen wurde entwickelt mit dem Ziel, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu erfassen. Die Dimensionen psychische, physische und soziale Funktion werden über die verschiedenen Items im Fragebogen abgebildet. Der AE-QoL wird als valides Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen – jedoch nicht bei jugendlichen – Patientinnen und Patienten mit HAE eingeschätzt und für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Die Erhebung des AE-QoL erfolgte in der Studie VANGUARD bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahren. Laut Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers wurde der Fragebogen nur bei 4 Patientinnen und Patienten aufgrund der Altersgrenze nicht ausgefüllt, wobei in der Studie VANGUARD zu Studienbeginn 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 2 Patientinnen und Patienten im Placeboarm < 18 Jahre alt waren. In den Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte die Erhebung unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten. In der Studie APeX-2 waren nur 4 Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn unter 18 Jahre alt, in

der Studie APeX-J traf dies auf keine Patientin bzw. keinen Patienten zu. Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten, für die der AE-QoL erhoben wurde, der Fragebogen jedoch nicht validiert ist (< 18 Jahre), und des insgesamt geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, für die keine Erhebung erfolgte und die damit nicht in die Auswertungen eingehen, bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die Erhebung des AE-QoL erfolgte in der Studie VANGUARD an Tag 1, Tag 31, Tag 61, Tag 91, Tag 121, Tag 151 und Tag 182, in den Studien APeX-2 und APeX-J an Tag 1, Tag 29, Tag 57, Tag 85, Tag 127 und Tag 169. Die Rücklaufquoten liegen im Interventions- und Placeboarm zu allen Zeitpunkten in der Studie VANGUARD bei durchschnittlich 80 %, in der Studie APeX-2 bei ≥ 90 % und in der Studie APeX-J bei 100 %.

Die vom pU für den AE-QoL vorgelegten Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn mittels MMRM zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Symptomatik der Grunderkrankung

Die einer bestätigten HAE-Attacke zugrunde liegenden Symptome wurden in den Studien VANGUARD sowie APeX-2 und APeX-J nicht als UE erfasst. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Schwere UEs

In der Studie VANGUARD wurde der Schweregrad von UEs durch die Prüferin bzw. den Prüfer unter Berücksichtigung der Behandlungsbedürftigkeit und Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. Dies stellt keine adäquate Operationalisierung schwerer UEs in Abgrenzung von nicht schweren UEs dar und ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde der Schweregrad von UEs nach den Toxizitätstabellen für Erwachsene der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID), Version November 2007, klassifiziert [26,27]. Die DMID-Kriterien sind adaptiert nach Toxizitätstabellen der Division of Acquired Immunodeficiency Syndrom (DAIDS), den Common Toxicity Criteria (CTC) der National Cancer Institute (NCI), und der World Health Organization (WHO). Die Schweregradeinteilung der UEs nach DMID war für die Studie APeX-2 und APeX-J jeweils im Studienprotokoll prädefiniert, schwere UEs wurden dabei operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich).

Unabhängig davon, dass die Schweregradeinteilung gemäß DMID potenziell eine adäquate Operationalisierung schwerer UEs in Abgrenzung von nicht schweren UEs in der vorliegenden Indikation darstellt, liegen für einen indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UEs für die Kante der Intervention Garadacimab aus der Studie VANGUARD keine geeigneten Daten

vor. Somit wird der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich für den Endpunkt schwere UEs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

14.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	HAE-Attacken ^b	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)	SUEs	Schwere UEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Garadacimab vs. Placebo										
VANGUARD	N	N	N	N	N	N	N	– ^c	N	–
Berotralstat vs. Placebo										
APeX-2	N	N	N	N	N	N	N	N ^d	N	–
APeX-J	N	N	N	N	N	N	N	N ^d	N	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. operationalisiert als monatliche Rate von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums und als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Attackenfreiheit)
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 d. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich).
 AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; HAE: hereditäres Angioödem; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health

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

In den Studien APeX-2 und APeX-J waren tägliche Tagebuch-Eintragungen zu HAE-Attacken vorgesehen. Der pU macht keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten bzw. zum

Ausmaß fehlender Werte. In der Studie VANGUARD sollten die Patientinnen und Patienten ihr Tagebuch ausfüllen, wenn Symptome einer potenziellen HAE-Attacke auftraten. Bei so einer Datenerhebung ist es nicht möglich abzuschätzen, inwiefern Daten fehlen bzw. das Ausmaß fehlender Daten zu quantifizieren. In der vorliegenden Situation wird jedoch davon ausgegangen, dass HAE-Attacken sowohl in den Studien APeX-2 und APeX-J als auch in der Studie VANGUARD hinreichend sicher und nahezu vollständig erfasst wurden (siehe Abschnitt I 4.1). Zudem ist die Größe des beobachteten Effektes beim Endpunkt HAE-Attacken zu berücksichtigen, welcher nicht allein durch eine potenzielle Verzerrung durch fehlende Werte zu erklären wäre. Die bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich des Umganges und des Ausmaßes potenziell fehlender Werte bleibt daher ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Garadacimab mit Berotralstat bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen bzw. durch Angaben aus Modul 4 A zu Berotralstat ergänzt.

Für die Studie VANGUARD sind Tabellen zu häufigen UEs und häufigen SUEs in I Anhang C dargestellt. Abbrüche wegen UEs traten in der Studie VANGUARD nicht auf. Für die Studien APeX-2 und APeX-J sind die Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs (nur für die Studie APeX-2; in der Studie APeX-J traten keine SUEs auf), häufigen schweren UEs und Abbrüche wegen UEs ebenfalls in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität: HAE-Attacken) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppenunterschied Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^a	N	Mittlere monatliche Rate [95 %-KI] ^a	
Morbidität					
HAE-Attacken monatliche Rate ^{b, c}					
Garadacimab vs. Placebo					
VANGUARD	39	0,22 [0,11; 0,46]	25	2,07 [1,50; 2,86]	0,11 [0,05; 0,24]; < 0,001
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	1,33 [k. A.]	39	2,35 [k. A.]	0,56 [0,41; 0,78]; < 0,001
APeX-J	7	1,08 [k. A.]	6	2,12 [k. A.]	0,51 [0,33; 0,79]; < 0,003
Gesamt ^d					0,54 [0,42; 0,70]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Garadacimab vs. Berotralstat					0,20 [0,09; 0,47]; < 0,001
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^f
Attackenfreiheit ^{b, g}					
Garadacimab vs. Placebo					
VANGUARD	39	24 (61,5)	25	0 (0)	31,85 [2,02; 501,25]; 0,014
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	2 (5,0)	39	1 (2,6)	1,95 [0,18; 20,64]; 0,579
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	0,88 [0,02; 38,59]; 0,945
Gesamt ^d					1,56 [0,21; 11,54]; 0,664
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Garadacimab vs. Berotralstat					20,42 [0,68; 616,19]; 0,083

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity: HAE-Attacken) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

<p>a. Studie VANGUARD: Poisson-Modell stratifiziert nach der beobachteten HAE-Attackenrate während der Run-in-Periode (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat und ≥ 3 HAE-Attacken/Monat) berechnet Studien APeX-2 und APeX-J: negatives binomial Modell; berücksichtigt wurde die Kovariable die von der Prüferärztin / dem Prüferarzt bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline. Der Logarithmus der Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable verwendet.</p> <p>b. Studien VANGUARD und APeX-2: von der Prüferärztin / dem Prüferarzt bestätigte HAE-Attacken; Studie APeX-J: von der unabhängigen Expertin / dem unabhängigen Experten bestätigte HAE-Attacken</p> <p>c. In der Studie VANGUARD war ein Monat definiert als 30,4375 Tage, in den Studien APeX-2 und APeX-J als 28 Tage.</p> <p>d. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode)</p> <p>e. indirekter Vergleich nach Bucher [5]</p> <p>f. Berechnung über Vierfeldertafel; im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>g. Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Phase um 100 %</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b					
Garadacimab vs. Placebo					
VANGUARD	39	0 (0)	25	0 (0)	–
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	0 (0)	40	0 (0)	–
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					nicht vorgelegt
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Garadacimab vs. Placebo					
VANGUARD	39	25 (64,1)	25	15 (60,0)	–
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	34 (85,0)	40	30 (76,9)	–
APeX-J	7	7 (100)	6	6 (100)	–
SUEs					
Garadacimab vs. Placebo					
VANGUARD	39	1 (2,6)	25	0 (0)	1,95 [0,08; 46,07]; 0,679
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	0 (0)	39	3 (7,7)	0,14 [0,01; 2,61]; 0,188
APeX-J	7	0 (0)	6	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Garadacimab vs. Berotralstat					14,03 [0,19; 1065,76]; 0,232
schwere UEs keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d					
Abbruch wegen UEs					
Garadacimab vs. Placebo					
VANGUARD	39	0 (0)	25	0 (0)	–
Berotralstat vs. Placebo					
APeX-2	40	1 (2,5)	39	1 (2,6)	0,98 [0,06; 15,05]; 0,986
APeX-J	7	0 (0)	6	1 (16,7)	0,29 [0,01; 6,07]; 0,426
Gesamt ^e					0,57 [0,07; 4,34]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					nicht vorgelegt

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Garadacimab bzw. Berotralstat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Berechnung über Vierfeldertafel; im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. indirekter Vergleich nach Bucher [5] d. zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode) k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Garadacimab bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c	
Morbidität							
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6 ^d)							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	34	32,6 (31,9)	-23,2 [-31,5; -14,8] ^e	20	24,5 (26,0)	7,4 [-3,5; 18,3] ^e	k. A; p < 0,001 ^f
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^g	3,6 (2,8)	-1,6 (0,4)	36 ^g	4,1 (2,8)	-1,2 (0,4)	-0,5 [-1,7; 0,7]; 0,406
APeX-J	7	3,3 (2,8)	1,0 (1,0)	6	1,3 (3,3)	-1,0 (1,1)	2,1 [-1,2; 5,4]; 0,200
Gesamt ^h							-0,20 [-1,32; 0,93]; 0,733
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:						nicht vorgelegt	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^j)							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	38 ^g	85,8 (15,7)	6,1 (1,3)	23 ^g	82,6 (18,7)	-6,9 (1,7)	14,99 [9,80; 20,18]; < 0,001
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^g	82,9 (12,6)	2,7 (1,8)	36 ^g	85,2 (10,8)	3,3 (1,8)	-0,6 [-5,8; 4,5]; 0,807
APeX-J	7	75,7 (30,61)	8,4 (4,7)	6	80,5 (26,3)	-3,6 (5,1)	12,0 [-3,7; 27,8]; 0,120
Gesamt ^h							0,62 [-4,28; 5,51]; 0,805
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Garadacimab vs. Berotralstat						14,37 [7,24; 21,50]; < 0,001	
						SMD [95 %-KI]: 0,85 [0,40; 1,29]	

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Garadacimab bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppenunterschied
Endpunkt	N ^a	Werte	Mittlere	N ^a	Werte	Mittlere	MWD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Vergleich Studie		Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c		Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
AE-QoL ^k							
Gesamtscore							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	33 ^g	38,8 (15,0)	-26,5 (17,9)	20 ^g	43,7 (21,4)	-2,2 (19,1)	-25,95 [-35,61; -16,29]; 0,001
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^g	43,0 (16,9)	-15,8 (2,7)	36 ^g	45,9 (20,1)	-11,0 (2,7)	-4,83 [-12,39; 2,74]; 0,207
APeX-J	7	39,5 (24,8)	-17,1 (6,5)	6	40,4 (16,0)	0,1 (7,0)	-17,26 [-38,68; 4,15]; 0,103
Gesamt ^h							-6,21 [-13,34; 0,92]; 0,088
Indirekter Vergleich über Brückenkompatorenⁱ:							
Garadacimab vs. Berotralstat							
							-19,74 [-31,75; -7,73]; < 0,001
						SMD [95 %-KI]:	-0,74 [-1,21; -0,27]
Funktion							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	33 ^g	43,2 (21,0)	-35,8 (23,2)	20 ^g	42,0 (26,0)	1,9 (29,6)	–
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^g	47,1 (21,0)	-22,0 (3,4)	36 ^g	45,3 (24,1)	-13,0 (3,5)	–
APeX-J	7	42,0 (28,3)	-14,8 (7,0)	6	32,3 (18,3)	-1,5 (7,5)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Garadacimab bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	Vergleich Studie	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c		
Fatigue / Stimmung							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	33 ^g	34,6 (19,4)	-21,1 (22,9)	20 ^g	42,3 (28,0)	-5,8 (27,1)	–
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^g	38,5 (19,3)	-12,7 (3,3)	36 ^g	44,5 (23,2)	-10,5 (3,3)	–
APeX-J	7	21,4 (15,5)	-3,2 (7,2)	6	32,5 (18,1)	2,9 (7,8)	–
Angst / Scham							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	33 ^g	44,2 (20,1)	-28,0 (24,1)	20 ^g	51,5 (24,2)	-2,5 (18,6)	–
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^g	47,9 (22,9)	-16,2 (3,5)	36 ^g	51,5 (26,1)	-11,2 (3,5)	–
APeX-J	7	57,1 (33,1)	-32,6 (7,6)	6	61,8 (25,6)	-4,4 (8,2)	–
Ernährung							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	33 ^g	23,9 (20,3)	-16,7 (23,3)	20 ^g	26,7 (30,0)	-0,6 (16,5)	–
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^g	31,6 (24,0)	-10,0 (3,2)	36 ^g	34,0 (25,0)	-7,3 (3,3)	–
APeX-J	7	26,8 (29,3)	-4,3 (8,6)	6	12,5 (15,8)	2,9 (9,3)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Garadacimab bzw. Berotralstat			Placebo			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SD / SE) ^c	
Vergleich Studie							

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b. Studie VANGUARD: Woche 26; Studien APeX-2 und APeX-J: Woche 24
 c. Falls nicht anders angegeben: Studie VANGUARD: MW (SD) und MWD [95 %-KI]: MMRM-Modell adjustiert bezüglich des Wertes zu Baseline, Visite und dem Interaktionsterm Visite und Behandlung. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 26 dar.
 Studien APeX-2 und APeX-J: MW (SE) und MWD [95 %-KI]: MMRM-Modell adjustiert bezüglich Baselinewert, HAE-Attackenrate zu Baseline, Visite und dem Interaktionsterm aus Visite und Behandlung, Patienten-ID ging als zufällige Variable in das Modell ein. Der Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 dar.
 d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 10 Punkte; in der Studie VANGUARD sind die Werte in Prozent angegeben).
 e. Änderungen und 95 %-KI zu Woche 26 aus ANCOVA-Modell mit Wert zu Baseline als Kovariate und Behandlung als kategorische Variable
 f. p-Wert: F-Test aus ANCOVA-Modell zu Woche 26, adjustiert bezüglich Baselinewerten
 g. Anzahl Patientinnen und Patienten mit Werten zu Behandlungsende, unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Modell berücksichtigt wurden
 h. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode)
 i. indirekter Vergleich nach Bucher [5]
 j. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte).
 k. Niedrigere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte).

AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health

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 liegen 2 RCTs vor (Studien APeX-2 und APeX-J). Durch die Überprüfung der Homogenität der paarweisen Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigt sich für die patientenrelevanten Endpunkte in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierungen mit Ausnahme des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) ein

Heterogenitätsmaß I^2 von 0 %. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bzw. die Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) beträgt das Heterogenitätsmaß I^2 55 % bzw. 53 %. In beiden Fällen liegt jedoch der p-Wert des Heterogenitätstests über 0,05 (EQ-5D VAS: $p = 0,14$; WPAI:GH Frage 6: $p = 0,15$), was gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [28] als nicht bedeutsame Heterogenität eingestuft wird. Insgesamt liegt somit 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

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. 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 (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 (zur Erklärung siehe Abschnitt 14.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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 %-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

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

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 (zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU gibt in Modul 4 A an, Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich nur für vergleichbar definierte Subgruppen durchzuführen. Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sind insgesamt unvollständig. Im Folgenden werden die vorliegenden und fehlenden Subgruppenanalysen beschrieben.

In den Studien APeX-2 (bzw. für gepoolte Analysen der Studien APeX-2 und APeX-J) waren für Subgruppenanalysen die Alterskategorien < 18 Jahre (bzw. 12 bis 17 Jahre), 18 bis 65 Jahre (bzw. 18 bis 64 Jahre) und > 65 Jahre (bzw. ≥ 65 Jahre) prädefiniert. In der Studie VANGUARD waren keine Subgruppenanalysen nach Alter prädefiniert, post hoc wurde als Gruppeneinteilung das mediane Alter der Patientenpopulation (≤ 41 Jahre vs. > 41 Jahre) festgelegt. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, dass ein indirekter Vergleich für das Merkmal Alter aufgrund der unterschiedlichen Definition der Subgruppen nicht durchgeführt werden konnte. Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Im Rahmen des vom pU im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs hätten für die Studie VANGUARD post hoc Altersgruppen entsprechend den Kategorien in den Studien APeX-2 und APeX-J definiert werden können.

Für das Subgruppenmerkmal der monatlichen HAE-Attackenrate zu Studienbeginn waren die Kategorien entsprechend des jeweiligen Stratifizierungsfaktors in den Studien definiert als 1 bis < 3 Attacken/Monat vs. ≥ 3 Attacken/Monat (Studie VANGUARD; post hoc) bzw. ≥ 2 Attacken/Monat vs. < 2 Attacken/Monat (Studie APeX-2 und gepoolte Analysen der Studien APeX-2 und APeX-J; prädefiniert). Der pU legt für das Merkmal monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn jedoch keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat vor. Im Rahmen des vom pU im Dossier vorgelegten

indirekten Vergleichs hätten für die Studie VANGUARD post hoc Subgruppen zur monatlichen HAE-Attackenrate zu Studienbeginn entsprechend den Kategorien in den Studien APeX-2 und APeX-J definiert werden können.

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat vor. Hierbei ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen für das Merkmal Geschlecht. Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen wurden vom pU für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) fehlen jedoch für die relevante Operationalisierung der Änderung zum Behandlungsende Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat auch für das Merkmal Geschlecht.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [28].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

HAE-Attacken

Für den Endpunkt HAE-Attacken operationalisiert als monatlich Rate liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt HAE-Attacken operationalisiert als monatlich Rate wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. In den Studien VANGUARD sowie APeX-2 und APeX-J lagen die Werte für die EQ-5D VAS zu Studienbeginn zwischen 76 und 86 (Wertebereich der Skala: 0 bis 100, wobei höhere Werte eine bessere Symptomatik bedeuten). Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Garadacimab vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Garadacimab (Studie VANGUARD) vs. Berotralstat (Studie APeX-2 bzw. APeX-J) mittlere monatliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % bzw. 0 % RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
HAE-Attacken monatliche Rate	0,22 vs. 1,33 bzw. 1,08 Ratenverhältnis: 0,20 [0,09; 0,47]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Attackenfreiheit	61,5 % vs. 5,0 % bzw. 0 % Ratenverhältnis: 20,42 [0,68; 616,19]; p = 0,083	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	–23,2 vs. –1,6 bzw. 1,0 MWD: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	6,1 vs. 2,7 bzw. 8,4 MWD: 14,37 [7,24; 21,50]; p < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,85 [0,40; 1,29] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,20 < KI _u ≤ 0,40 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
AE-QoL Gesamtscore	–26,5 vs. –15,8 bzw. –17,1 MWD: –19,74 [–31,75; –7,73]; p < 0,001 SMD [95 %-KI]: –0,74 [–1,21; –0,27] SMD [95 %-KI]: 0,74 [0,27; 1,21] ^{d, e} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,20 < KI _u ≤ 0,30 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUEs	2,6 % vs. 0 % bzw. 0 % RR: 14,03 [0,19; 1065,76]; p = 0,232	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Garadacimab (Studie VANGUARD) vs. Berotralstat (Studie APeX-2 bzw. APeX-J) mittlere monatliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 2,5 % bzw. 0 % RR: – ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und dem Skalenniveau der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u) c. Es wurde kein indirekter Vergleich vom pU vorgelegt. d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. e. eigene Berechnung, zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die Mittelwertdifferenz so gebildet, dass Effektschätzer und Konfidenzintervalle oberhalb von 0 liegen. f. zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ HAE-Attacken (monatliche Rate): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ AE-QoL Gesamtscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem; VAS: visuelle Analogskala	

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 (siehe Tabelle 12), 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 Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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
<p>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.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Garadacimab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.</p> <p>c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Garadacimab im Vergleich mit Berotralstat ableitet.

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

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Watt M, Malmenäs M, Romanus D et al. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res* 2023; 12(6): e220188. <https://doi.org/10.57264/ceer-2022-0188>.
3. Beard N, Frese M, Smertina E et al. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; (11): Cd013403. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013403.pub2>.
4. European Medicines Agency. Orphan designation withdrawal assessment report; Andembry (garadacimab); Treatment of hereditary angioedema [online]. 2024 [Zugriff: 12.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/andembry-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
6. CSL Behring. 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; study CSL312_3001; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
7. CSL Behring. CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418>.
8. CSL Behring. 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 [online]. [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25.
9. Craig TJ, Reshef A, Li HH et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10382): 1079-1090. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00350-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00350-1).
10. BioCryst Pharmaceuticals. Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE (APeX-2) [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485911>.

11. BioCryst Pharmaceuticals. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema [online]. [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29.
12. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(1): 164-172.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.015>.
13. BioCryst Ireland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Berotralstat (ORLADEYO); Modul 4 A [online]. 2021 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021_06_03_Modul4A_Berotralstat.pdf.
14. European Medicines Agency. Orladeyo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 26.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orladeyo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. BioCryst Pharmaceuticals. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan (APeX-J) [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03873116>.
16. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 2021; 76(6): 1789-1799. <https://doi.org/10.1111/all.14670>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Berotralstat (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-80_berotralstat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. CSL Behring. Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema Attacks [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739059>.
19. CSL Behring. ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 02.2025 [Zugriff: 10.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. BioCryst. Orladeyo 150 mg Hartkapseln [online]. 09.2024 [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Maurer M, Magerl M, Betschel S et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77(7): 1961-1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.

22. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. S1-Leitlinie Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel [online]. 2019 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-029>.
23. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016; 71(8): 1203-1209. <https://doi.org/10.1111/all.12900>.
24. Vanya M, Watt M, Shahraz S et al. Content validation and psychometric evaluation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire for hereditary angioedema. *J Patient Rep Outcomes* 2023; 7(1): 33. <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00576-w>.
25. Weller K, Groffik A, Magerl M et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; 67(10): 1289-1298. <https://doi.org/10.1111/all.12007>.
26. BioCryst Pharmaceuticals. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema; Protocol No. BCX7353-301; Protocol Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/16/NCT03873116/Prot_000.pdf.
27. BioCryst Pharmaceuticals. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema; Protocol No. BCX7353-302; Protocol Version 4.0 [online]. 2020 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/11/NCT03485911/Prot_000.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Garadacimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
garadacimab OR CSL-312 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
garadacimab* OR CSL-312 OR CSL312 OR (CSL 312)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
garadacimab, CSL-312, CSL312

Suche zu Berotralstat

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
berotralstat OR BCX-7353 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
berotralstat* OR BCX7353 OR BCX-7353 OR (BCX 7353)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
berotralstat, BCX-7353, BCX7353

I Anhang B Angaben zu Lokalisationen von HAE-Attacken sowie Vor- und Begleitbehandlungen

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Lokalisation der HAE-Attacken vor Studienbeginn – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Garadacimab vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 39	N ^a = 25	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Primäre Lokalisation der HAE-Attacken in den letzten 3 Monaten vor dem Screening, n (%) ^b						
kutan – Extremitäten	30 (77)	20 (80)	–	–	–	–
Abdomen	30 (77)	18 (72)	–	–	–	–
kutan – Kopf / Gesicht / Lippen / Hals	13 (33)	8 (32)	–	–	–	–
Urogenitaltrakt	6 (15)	2 (8)	–	–	–	–
kutan – Körper	5 (13)	2 (8)	–	–	–	–
kutan – Urogenitaltrakt	2 (5)	4 (16)	–	–	–	–
Rachen / Larynx / Zunge	3 (8)	2 (8)	–	–	–	–
Leiste und Testikel	1 (3)	0 (0)	–	–	–	–
Hände	0 (0)	1 (4)	–	–	–	–
Peripher	1 (3)	0 (0)	–	–	–	–
Lokalisation von Schwellungen bei einer HAE-Attacke im letzten Jahr, n (%)						
Magen / Abdomen	–	–	39 (98)	38 (95)	6 (86)	5 (83)
Hände und Arme	–	–	36 (90)	37 (93)	6 (86)	6 (100)
Füße und Beine	–	–	35 (88)	36 (90)	6 (86)	6 (100)
Gesäß / Genitalien	–	–	31 (78)	30 (75)	5 (71)	4 (67)
Gesicht / Kopf	–	–	20 (50)	24 (60)	1 (14)	3 (50)
Gelenke	–	–	19 (48)	17 (43)	4 (57)	4 (67)
Hals / Larynx	–	–	14 (35)	21 (53)	1 (14)	3 (50)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Lokalisation der HAE-Attacken vor Studienbeginn – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Garadacimab vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 39	N ^a = 25	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Brust / Rücken	–	–	14 (35)	18 (45)	1 (14)	4 (67)
Zunge / Mund	–	–	13 (33)	14 (35)	2 (29)	0 (0)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben
b. Pro Patientin / Patient konnten bis zu 3 Lokalisationen angegeben werden.

HAE: hereditäres Angioödem; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vor- und Begleitbehandlung – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Garadacimab vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 39	N ^a = 25	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
HAE-Prophylaxe unmittelbar vor dem Screening ^b , n (%)	14 (36)	7 (28)	12 (30)	11 (28)	–	–
Komplement-C1-INH	6 (15 ^c)	2 (8 ^c)	–	–	–	–
Berotralstat Dihydrochlorid	4 (10 ^c)	3 (12 ^c)	–	–	–	–
Tranexamsäure	2 (5 ^c)	1 (4 ^c)	–	–	–	–
Danazol	1 (3 ^c)	1 (4 ^c)	–	–	–	–
Landelumab	1 (3 ^c)	0 (0)	–	–	–	–
Medikamente zur Behandlung des HAE ^d , n (%)	38 (97)	25 (100)	–	–	–	–
Komplement-C1-INH	30 (77)	20 (80)	–	–	–	–
Icatibant Acetat	25 (64)	16 (64)	–	–	–	–
Berotralstat Dihydrochlorid	5 (13)	2 (8)	–	–	–	–
Icatibant	4 (10)	3 (12)	–	–	–	–
Conestat alfa	1 (3)	2 (8)	–	–	–	–
Lanadelumab	2 (5)	1 (4)	–	–	–	–
Lanadelumab flyo	2 (5)	0 (0)	–	–	–	–
Berotralstat	0 (0)	1 (4)	–	–	–	–
Andere Vor- und Begleitbehandlungen ^d						
Tranexamsäure	2 (5)	1 (4)	–	–	–	–
Danazol	1 (3)	1 (4)	–	–	–	–

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vor- und Begleitbehandlung – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Garadacimab vs. Placebo		Berotralstat vs. Placebo			
	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotralstat	Placebo	Berotralstat	Placebo
	N ^a = 39	N ^a = 25	N = 40	N = 40	N = 7	N = 6
Jegliche vorherige prophylaktische Behandlung des HAE, n (%)	–	–	30 (75)	29 (73)	6 (86)	4 (67)
Androgene	–	–	21 (53)	25 (63)	2 (29)	1 (17)
aus Plasma gewonnener C1-INH (Berinert)	–	–	6 (15)	5 (13)	0 (0)	1 (17)
aus Plasma gewonnener C1-INH (Cinryze)	–	–	17 (43)	10 (25)	1 (14)	0 (0)
aus Plasma gewonnener C1-INH (Haegarda)	–	–	6 (15)	5 (13)	0 (0)	0 (0)
Tranexamsäure	–	–	5 (13)	3 (8)	3 (43)	3 (50)
Desogestrel	–	–	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Goreisan	–	–	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)
Jegliche vorherige Anwendung von C1-INH ^e , n (%)	–	–	21 (53)	16 (40)	1 (14)	1 (17)
Jegliche vorherige Anwendung von Androgenen ^f , n (%)	–	–	21 (53)	25 (63)	2 (29)	1 (17)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben
b. Studie VANGUARD: innerhalb 3 Monate vor dem Screening; Studie APeX-2: innerhalb 30 Tage vor dem Screening
c. eigene Berechnung
d. Studie VANGUARD: Medikation mit Startdatum vor Beginn der Studienbehandlung und Enddatum zum oder nach Beginn der Studienbehandlung, oder die noch während der Studie weitergenommen wurde, und Medikation mit Startdatum zum oder nach Beginn der Studienbehandlung; Studie APeX-2: Zur Behandlung von HAE-Attacken während der Studie wurden laut EPAR [14] am häufigsten eingesetzt: aus Plasma gewonnener C1-INH (Handelsnamen: Cinryze, Berinert), rekombinanter C1-INH (Handelsname: Ruconest [Conestat alfa]), Icatibant (Handelsname: Firazyr).
e. Die Angabe umfasst: aus Plasma gewonnener C1-INH (Handelsnamen: Cinryze, Berinert, Haegarda), rekombinanter C1-INH (Handelsname: Ruconest [Conestat alfa]) und gefrorenes Frischplasma
f. Die Angabe umfasst: Oxandrolon, Methyl-Testosteron, Danazol (Handelsname: Danokrin) und Stanozolol
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für die Studie VANGUARD wird keine Tabelle zu schweren UEs dargestellt, da keine adäquate Operationalisierung schwerer UEs in Abgrenzung von nicht schweren UEs verwendet wurde. Es wird zudem keine Tabelle zu Abbrüchen wegen UEs dargestellt, da keine Abbrüche wegen UEs in der Studie VANGUARD aufgetreten sind. Für die Studie APeX-J wird keine Tabelle zu SUEs dargestellt, da keine SUEs in der Studie aufgetreten sind.

Studie VANGUARD

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Garadacimab vs. Placebo (Studie VANGUARD)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Garadacimab N = 39	Placebo N = 25
Gesamtrate UEs	25 (64,1)	15 (60,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (33,3)	7 (28)
Infektion der oberen Atemwege	4 (10,3)	2 (8,0)
COVID-19	0 (0)	3 (12,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (20,5)	5 (20,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (12,8)	5 (20,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (10,3)	9 (36,0)
Ermüdung	0 (0)	3 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (10,3)	4 (16,0)
Kopfschmerzen	3 (7,7)	4 (16,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (7,7)	3 (12,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Garadacimab vs. Placebo (Studie VANGUARD)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Garadacimab N = 39	Placebo N = 25
Gesamtrate SUEs^b	1 (2,6)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Studie APeX-2

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate UEs	34 (85,0)	30 (76,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (45,0)	20 (51,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (50,0)	16 (41)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (15,0)	7 (17,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (5,0)	5 (12,8)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (15,0)	4 (10,3)
Kopfschmerzen	4 (10,0)	2 (5,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (10,0)	10 (25,6)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (5,0)	5 (12,8)
Nasopharyngitis	9 (22,5)	9 (23,1)
Übelkeit	6 (15,0)	7 (17,9)
Erbrechen	6 (15,0)	1 (2,6)
Abdominalschmerz	4 (10,0)	2 (5,1)
Rückenschmerzen	4 (10,0)	1 (2,6)
Diarrhoe	5 (12,5)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate SUEs ^b	0 (0)	3 (7,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate schwere UEs^{b, c}	1 (2,5)	4 (10,3)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich).
 c. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.
 DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis;
 N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 40	Placebo N = 39
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (2,5)	1 (2,6)
Untersuchungen	1 (2,5)	0 (0)
Leberfunktionstest anomal	1 (2,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (2,6)
Depression	0 (0)	1 (2,6)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Studie APeX-J

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)
 (mehreseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
Gesamtrate UEs	7 (100)	6 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (42,9)	4 (66,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (57,1)	2 (33,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (14,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (14,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (14,3)	1 (16,7)
Kopfschmerzen	0 (0)	1 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (14,3)	2 (33,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (28,6)	1 (16,7)
Untersuchungen	0 (0)	1 (16,7)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (16,7)
Nasopharyngitis	2 (28,6)	4 (66,7)
Urtikaria	1 (14,3)	1 (16,7)
Abdominelle Beschwerden	0 (0)	1 (16,7)
Abdominalschmerz	1 (14,3)	0 (0)
Schmerzen im Oberbauch	1 (14,3)	0 (0)
Knöchelfraktur	1 (14,3)	0 (0)
Arthropodenbiss	0 (0)	1 (16,7)
Rückenschmerzen	1 (14,3)	0 (0)
Kontusion	0 (0)	1 (16,7)
Kontaktdermatitis	1 (14,3)	0 (0)
Diarrhoe	1 (14,3)	0 (0)
Gastritis	1 (14,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	0 (0)	1 (16,7)
Speiseröhrenbeschwerden	1 (14,3)	0 (0)
Otitis media	1 (14,3)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (16,7)
Pruritus	1 (14,3)	0 (0)
Fieber	1 (14,3)	0 (0)
Hautausschlag	1 (14,3)	0 (0)
Somnolenz	1 (14,3)	0 (0)
Zahnschmerzen	0 (0)	1 (16,7)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
Gesamtrate schwere UEs ^b	0 (0)	1 (16,7)
Untersuchungen	0 (0)	1 (16,7)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (16,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Schwere UEs sind operationalisiert als DMID Grad 3 (schwer) oder DMID Grad 4 (lebensbedrohlich). c. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Berotralstat vs. Placebo (Studie APeX-J)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Berotralstat N = 7	Placebo N = 6
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0,0)	1 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (16,7)
Urtikaria	0 (0,0)	1 (16,7)
a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

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

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung:

Dosierung

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

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

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

Versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

ANDEMBRY ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Jede Einheit (Fertigspritze oder Fertigten) 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 Fertigpen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.15
II 4 Literatur	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAE	hereditäres Angioödem
LTP	Long-term prophylaxis (Langzeitprophylaxe)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des hereditären Angioödems (HAE) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Garadacimab wird gemäß Fachinformation [1] bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE angewendet.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Garadacimab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungen, mit denen mehr Patientinnen und Patienten das angestrebte Therapieziel der Attackenfreiheit erreichen können und die zusätzlich die Behandlungslast und die Nebenwirkung der Therapie minimieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl) ^{a, b}
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024	–	84 708 010
2	Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland	1,07–1,92 pro 100 000	907–1627
3	Patientinnen und Patienten, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	20 %–35 %	182–570
4	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren	89,0 %	162–508
5	Patientinnen und Patienten in der GKV	86,9 %	141–442

a. Angaben des pU
 b. Die Angaben sind gerundet.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; LTP: Langzeitprophylaxe; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024

Der pU weist für die Ausgangsbasis eine Anzahl von 84 708 010 Personen in Deutschland für das Jahr 2024 aus. Diese Angabe lässt sich der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 zum Stichtag 30.06.2024 durch das Statistische Bundesamt [2] entnehmen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland

Der pU legt für das Vorliegen einer HAE eine Prävalenzspanne von 1,07 bis 1,92 pro 100 000 Personen zugrunde. Für die untere Grenze zieht der pU einen Review von Aygören-Pürsün et al. aus dem Jahr 2018 [3] heran, in welchem Prävalenzraten zum HAE zu populationsbasierten Studien aus Dänemark, Griechenland, Italien, Norwegen, Schweden und Spanien dargestellt werden. Hieraus entnimmt er die niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100 000 Personen geschätzt für Griechenland). Die Prävalenzrate aus Griechenland basiert dabei auf den Ergebnissen eines nationalen Registers, welches zwischen Juli 2010 und Juni 2013 insgesamt 116 Patientinnen und Patienten mit HAE aufgenommen hat [3]. Für die obere Grenze greift er auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab aus dem Jahr 2021 in dem identischen Anwendungsgebiet [4,5] zurück. Dort wurde die oben genannte Prävalenzrate auf Grundlage von 1600 an HAE erkrankten Patientinnen und Patienten in Deutschland berechnet. Diese Angabe stammt aus einer Expertenbefragung, die im Rahmen der Zulassung von Lanadelumab für den Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-Prozess im Jahr 2018 durchgeführt wurde [6].

Der pU überträgt die Prävalenzspanne auf die Anzahl in Schritt 1 und ermittelt eine Anzahl von 907 bis 1627 Patientinnen und Patienten mit HAE.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in Deutschland, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Der pU operationalisiert die Zielpopulation als solche Patientinnen und Patienten, die aktuell eine Langzeitprophylaxe (LTP) erhalten und weist hierfür eine Anteilsspanne von 20 % bis 35 % aus. Diese Anteilsspanne beruht auf derselben Expertenbefragung aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab aus dem Jahr 2018 [6] auf der auch die Obergrenze des vorherigen Schrittes beruht. Anschließend multipliziert er die untere bzw. obere Grenze aus Schritt 2 mit der Anteilsspanne und bestimmt eine Anzahl von 182 bis 570 Patientinnen und Patienten, für die laut pU eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren

Der pU multipliziert die Anzahlen aus Schritt 3 mit dem Anteil an Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Zunächst subtrahiert er hierfür die Anzahl der Personen unter 12 Jahren (Bevölkerungsstand zum 31.12.2023 [7]) von der Anzahl der Gesamtbevölkerung (Bevölkerungsstand zum 30.06.2024 [2]) und bestimmt folglich eine Anzahl von 75 098 815 Personen ab 12 Jahren in Deutschland. Im Anschluss berechnet der pU den Anteil der Personen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung (89 %). Übertragen auf den vorherigen Schritt ergibt sich eine Anzahl von 162 bis 508 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU multipliziert die Spanne aus Schritt 4 mit dem GKV-Anteil von 86,9 %, den er als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2022 [8] und der geschätzten Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.06.2024 [2] bildet. Insgesamt ergibt sich eine Anzahl von 141 bis 442 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation, für die laut pU eine routinemäßige Prophylaxe mit Garadacimab von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU stützt sich bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation – insbesondere in den Schritten 2 und 3 – auf das methodische Vorgehen der Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab aus dem Jahr 2021 [5] und dem Jahr 2018 [6]. Die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation, die bereits in der vorherigen Dossierbewertung näher erläutert wurden, bestehen fort [6,9]. Diese werden im Folgenden kurz aufgeführt:

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland

Die Angabe zur Prävalenz aus Griechenland ist – wie auch vom pU thematisiert – für die untere Grenze mit Unsicherheit behaftet. Diese wurde für das Jahr 2012 für Griechenland ausgewiesen und es ist unklar, ob die HAE-Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Zudem umfasst die HAE-Prävalenzrate aus Griechenland Patientinnen und Patienten mit HAE vom Typ III, die auf Basis der Angaben des G-BA nicht in das Anwendungsgebiet fallen. Dieser Anteil ist allerdings mit 2,5 % vernachlässigbar gering [9].

Die Prävalenzrate für die obere Grenze, die auf Grundlage von 1600 Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland aus einer Expertenbefragung bestimmt wurde, ist mit Unsicherheit behaftet. Hierzu wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab ausgeführt, dass keine Begründung für diese geschätzte Anzahl vorliegt [6].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten in Deutschland, für die eine LTP infrage kommt

Der Expertenbefragung konnte entnommen werden, dass sich die Spanne nur auf Patientinnen und Patienten bezieht, die aktuell mit einer Langzeitprophylaxe behandelt werden [6]. Dadurch bleiben sämtliche Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die zwar aktuell keine LTP erhalten, für die jedoch eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt. Zudem hat sich seit 2018 die medikamentöse Therapielandschaft der LTP erweitert, sodass unklar ist, ob sich die Anteilswerte aus der Expertenbefragung auf die heutige Versorgungssituation übertragen lassen. Insgesamt kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine solche Prophylaxe infrage kommt, höher liegen.

Grundsätzlich ist der internationalen Leitlinie der World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2021) [10] hinsichtlich der Behandlung mit einer LTP zu entnehmen, dass eine LTP bei Patientinnen und Patienten mit HAE auf individueller Ebene erfolgt. In diesem Zuge empfiehlt die Leitlinie, dass alle Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal pro Jahr für eine LTP bewertet werden, wobei die Krankheitsaktivität, die Belastung, die Krankheitskontrolle sowie die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden sollten.

Gesamtfazit

Insgesamt stellen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung dar. In der Gesamtspanne wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Befragung eine LTP erhalten haben. Folglich bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine LTP infrage kommt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die vorliegende zu betrachtende Patientenpopulation stehen 2 frühere Verfahren aus dem Jahr 2021 zur Verfügung, zum einen das Verfahren zu Lanadelumab [5,9] sowie zum anderen das Verfahren zu Berotralstat [11,12]. Da sich die Herleitung der Zielpopulation in dem Verfahren zu Lanadelumab größtenteils mit der Herleitung im vorliegenden Verfahren deckt, wird lediglich eine Einordnung zu der Herleitung der Patientenzahlen zu Berotralstat vorgenommen.

Im Abgleich mit dem Verfahren zu Berotralstat [11] liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier niedriger (141 bis 442 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier vs. 205 bis 977 im Verfahren zu Berotralstat [12]). Dieser Unterschied beruht neben abweichenden Angaben zur Prävalenz in der unteren Grenze hauptsächlich auf unterschiedlichen Vorgehensweisen zur Bestimmung des Anteils, welche Patientinnen und Patienten mit HAE für eine LTP infrage kommen.

Mit Bezug auf die untere Grenze der Prävalenz wurde in beiden Verfahren jeweils das Review von Aygören-Pürsün et al. aus dem Jahr 2018 [3] zugrunde gelegt. Während im vorliegenden Verfahren die niedrigste Prävalenzrate von 1,07 pro 100 000 Personen aus Griechenland herangezogen wurde, wurde im Verfahren zu Berotralstat eine übergeordnete Prävalenzrate von 1,5 pro 100 000 Personen angeführt, die aus populationsbasierten HAE-Studien (Dänemark, Griechenland, Italien, Norwegen, Schweden und Spanien) gewonnen wurde. Die oberen Grenzen der Prävalenzspannen der beiden Verfahren liegen hingegen in einer vergleichbaren Größenordnung (1,92 pro 100 000 im vorliegenden Verfahren und 1,9 pro 100 000 in [12]).

Abweichend zum vorliegenden Verfahren wurde im Verfahren zu Berotralstat der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine LTP infrage kommt, über die Anzahl der Attacken und den Schweregrad der Erkrankung quantifiziert und eine Anteilsspanne von 21 % bis 74 % bestimmt. Dabei wurde auf Basis einer Querschnittsstudie zu befragten Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland (n = 66; Befragungszeitraum Mai bis Dezember 2011) zum einen in der Untergrenze das Ergebnis zugrunde gelegt, dass 21 % der Befragten angaben, dass es sich bei ihrer letzten HAE-Attacke (innerhalb der letzten 6 Monate) um eine schwere Attacke gehandelt hat. Die Obergrenze ergab sich zum anderen aus den Angaben, dass die Befragten mehr als 12 HAE-Attacken pro Jahr erleiden. Die Obergrenze der Anteilsspanne wurde als Überschätzung bewertet, da der Anteilswert der für eine Prophylaxe infrage kommenden Patientinnen und Patienten ausschließlich über die Häufigkeit und nicht über den Schweregrad der Attacken bestimmt wurde. Zudem bleibt unklar, auf welchen Zeitraum sich die Selbsteinschätzungen beziehen (siehe weitere Ausführung in der Dossierbewertung [11]).

Insgesamt liegt die untere Grenze der Patientenzahlen im Verfahren zu Berotralstat innerhalb der im vorliegenden Verfahren zugrunde gelegten Spanne. Dagegen ist für die Obergrenze im Verfahren zu Berotralstat von einer möglichen Überschätzung auszugehen [11].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die Inzidenz und Prävalenz der HAE konstant bleibt und rechnet darauf basierend mit keiner wesentlichen Änderung der GKV-Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Garadacimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE ^b	141–442	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass der pU im Rahmen seiner Herleitung eine Befragung aus dem Jahr 2018 zugrunde legt, die Patientinnen und Patienten erfasst, welche zum Zeitpunkt der Befragung mit einer routinemäßigen Prophylaxe behandelt wurden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommt, kann jedoch höher liegen.
a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Garadacimab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab oder Berotralstat

Der pU legt in Modul 3 A Angaben zu 2 C1-Esterase-Inhibitoren in Form einer subkutanen [13] und intravenösen Verabreichung [14] vor, die im Folgenden beide bewertet werden.

Der pU legt in Modul 3 A Angaben zu zusätzlich entstehenden Kosten zugrunde, die aufgrund von behandlungsbedürftigen Durchbruchattacken entstehen können. Diese werden im Folgenden nicht bewertet, da mögliche Durchbruchattacken nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens sind.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Behandlung des HAE in Form der LTP erfolgt und somit eine kontinuierliche Therapie darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Garadacimab, den beiden C1-Esterase-Inhibitoren, Lanadelumab und Berotralstat entsprechen den Fachinformationen [1,13-16].

Für Lanadelumab kann laut Fachinformation bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, eine Verringerung der Dosisfrequenz von einer 2-wöchigen Gabe auf eine 4-wöchige Gabe in Erwägung gezogen werden (insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit geringem Körpergewicht) [15]. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Untergrenze zur Behandlungsdauer.

Da in den Fachinformationen [1,13-16] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,13-16].

Der Verbrauch von Lanadelumab [15] und dem subkutanen C1-Esterase-Inhibitor [13] richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU zum einen für Jugendliche ab 12 Jahren das durchschnittliche Körpergewicht von 47,1 kg gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2017 [17] und für Erwachsene das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 [18] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Garadacimab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.03.2025, der erstmaligen Leistung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.02.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,13-16] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Garadacimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 260 672,08 €. Diese enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind ebenfalls plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Garadacimab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE ^b	260 672,08	0	0	260 672,08	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
C1-Esterase-Inhibitor (s. c.)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE ^b	477 495,41–795 922,89	0	0	477 495,41–795 922,89	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
C1-Esterase-Inhibitor (i. v.)		186 367,95–248 422,56	0	0	186 367,95–248 422,56	
Lanadelumab		131 816,71–264 647,39	0	0	131 816,71–264 647,39	
Berotrastat		181 327,98	0	0	181 327,98	
<p>a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Garadacimab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Aufgrund der laut pU sicheren und wirksamen Therapieoption von Garadacimab geht der pU davon aus, dass viele Patientinnen und Patienten mit Garadacimab behandelt werden. Er gibt jedoch an, dass unklar ist, wie hoch der Versorgungsanteil sein wird. Der pU stellt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1] dar und gibt in diesem Zusammenhang an, dass keine belastbaren Informationen vorliegen, um den Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile abzuschätzen. Er geht davon aus, dass die Therapie fast ausschließlich ambulant erfolgt und keine Änderungen der Jahrestherapiekosten zu erwarten seien.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu den Studien CSL312_1001, CSL312_1003, CSL312_1004, CSL312_2001, CSL312_2002, CSL312_3001 (VANGUARD), CSL312_3002 und CSL312_Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19). Der pU gibt für das vorliegende Anwendungsgebiet und die zugehörige Patientenpopulation über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 10,67 % an.

Neben den relevanten Studien berücksichtigt der pU auch nicht relevante Studien in seiner Berechnung zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V. Die beiden Studien CSL312_2002 und CSL312_COVID-19 sind entgegen der Aussage des pU nicht im Common Technical Document enthalten und werden aufgrund von nicht relevanten Anwendungsgebieten (Idiopathische Lungenfibrose und COVID-19) aus der Berechnung ausgeschlossen.

Darüber hinaus ist die Studie CSL312_3002 nicht im vollen Umfang zu berücksichtigen, da neben therapie-naiven Patientinnen und Patienten nach Aussage des pU in diese Studie auch Patientinnen und Patienten eingehen, die an den bereits herangezogenen klinischen Studien (CSL312_2001 und CSL312_3001) teilgenommen haben und somit bereits in der Berechnung berücksichtigt wurden. In diesem Zusammenhang macht der pU jedoch keine getrennten Angaben zu den Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern aus den bereits herangezogenen klinischen Studien und den therapie-naiven Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern. Daher sind die Angaben des pU in Modul 3 A sowie im SAS-Auszug rechnerisch nicht vollständig nachvollziehbar.

Werden die nicht-relevanten Studien (CSL312_2002 und CSL312_COVID-19) und die nur teilweise relevante Studie CSL312_3002 in der Berechnung des Anteils nicht berücksichtigt, so liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin über 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. CSL Behring. ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 02.2025 [Zugriff: 10.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2024 [Zugriff: 20.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
3. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A et al. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. Orphanet J Rare Dis 2018; 13(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, ≥ 12 Jahre)) [online]. 2021 [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.
5. Takeda. Lanadelumab (Takhzyro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/688/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g19-04_lanadelumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2021. 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 20.06.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/table-toolbar>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022; Stand: 21. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 02.04.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-63_lanadelumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Maurer M, Magerl M, Betschel S et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy 2022; 77(7): 1961-1990. 1961. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Berotralstat (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-80_berotralstat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. BioCryst. Berotralstat (ORLADEYO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/705/#dossier>.
13. CSL Behring. Berinert 2000/3000. 2018.
14. Takeda. Cinryze 500 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2011.
15. Takeda. TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2018.
16. BioCryst Ireland. Orladeyo 150 mg Hartkapseln. 2021.
17. Statistisches Bundesamt. GBE-Bund [online]. 2017 [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=.
18. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.