

Garadacimab (hereditäres Angioödem)

Addendum zum Projekt A25-41
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered within the bar.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-94

Version: 1.0

Stand: 29.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2057

DOI: 10.60584/A25-94

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Garadacimab (hereditäres Angioödem) – Addendum zum Projekt A25-41

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.07.2025

Interne Projektnummer

A25-94

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-94>

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); Addendum zum Projekt A25-41 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-94>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Goddon
- Philip Kranz
- Katherine Rascher
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 MMRM-Analyse zur Aktivitätsbeeinträchtigung (Work Productivity and Activity Impairment: General Health [WPAI:GH] Frage 6)	3
2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	5
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	7
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	9
2.4 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat	4
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Garadacimab vs. Berotralstat	8
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat	10
Tabelle 4: Garadacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
AE-QoL	Angioedema-Quality-of-Life
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAE	hereditäres Angioödem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment: General Health
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.07.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-41 (Garadacimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2,3] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4]:

- MMRM-Analyse für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung über die Frage 6 des Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH)
- Subgruppenanalysen zur Rate der monatlichen hereditären Angioödem (HAE)-Attacken (< 2 Attacken/Monat vs. ≥ 2 Attacken/Monat)
- Subgruppenanalysen zum Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels Angioedema-Quality-of-Life (AE-QoL) entsprechend der definierten Operationalisierung

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Garadacimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5] zwischen Garadacimab und Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo herangezogen. Aufseiten der Intervention wurde die Studie VANGUARD [6-9] und aufseiten von Berotralstat wurden die Studien APeX-2 [10-14] und APeX-J [13-16] eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studien findet sich in der Dossierbewertung A25-41.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) lag im Dossier des pU kein adjustierter indirekter Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat vor. Zudem fehlten Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat für das Merkmal Alter sowie für das Merkmal monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn. Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) fehlten für die relevante Operationalisierung der Änderung zum Behandlungsende Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat auch für das Merkmal Geschlecht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Ergebnisse für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) nachgereicht. Des Weiteren hat er mit seiner Stellungnahme Subgruppenanalysen zum Merkmal Rate der monatlichen HAE-Attacken (< 2 Attacken/Monat vs. ≥ 2 Attacken/Monat), zum Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) sowie eine Erläuterung zu fehlenden Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter vorgelegt.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und Informationen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier bewertet.

Des Weiteren wird im Rahmen des vorliegenden Addendums A25-94 ein Fehler hinsichtlich der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) aus der Dossierbewertung A25-41 korrigiert. In der Dossierbewertung A25-41 wurde für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), der der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet wurde, ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering abgeleitet. Diese Einschätzung basierte auf einer gerundeten Angabe zur standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI] von 0,85 [0,40; 1,29]. Die in Modul 4 A des Dossiers vom pU berichtete untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI) ist jedoch 0,404. Entsprechend der Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung für die SMD gemäß Allgemeinen Methoden des Instituts [17] ergibt sich

daraus für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.1 MMRM-Analyse zur Aktivitätsbeeinträchtigung (Work Productivity and Activity Impairment: General Health [WPAI:GH] Frage 6)

Für die Studien APeX-2 und APeX-J wurden im Verfahren zu Berotralstat in Modul 4 A für den WPAI:GH Frage 6 Auswertungen der Änderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vorgelegt. Für die Studie VANGUARD lag lediglich im Studienbericht eine Auswertung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) vor (siehe Dossierbewertung A25-41). Eine Auswertung mittels MMRM für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) für die Studie VANGUARD, sowie ein adjustierter indirekter Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat lag nicht vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU MMRM-Analysen für die Studie VANGUARD sowie den adjustierten indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat nach Bucher [5] für diesen Endpunkt nachgereicht. Diese Analysen für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Wie bereits in der Dossierbewertung A25-41 beschrieben wird sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der 3 Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J jeweils als niedrig eingestuft. Auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich können – wie in Abschnitt I 4.3 der Dossierbewertung A25-41 erläutert – maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, indirekter Vergleich: Garadacimab vs. Berotralstat

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 (SE) ^c		Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SE) ^c	
Morbidity							
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6 ^d)							
Garadacimab vs. Placebo							
VANGUARD	37	32,6 (31,9)	k. A.	23	24,5 (26,0)	k. A.	-2,93 [-4,30; -1,55]; < 0,001
Berotralstat vs. Placebo							
APeX-2	38 ^e	3,6 (2,8)	-1,6 (0,4)	36 ^e	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 ^f							-0,20 [-1,32; 0,93]; 0,733
Indirekter Vergleich über Brückenkompatoren^g:							
Garadacimab vs. Berotralstat							-2,73 [-4,51; -0,95]; 0,003
SMD [95 %-KI]:							-0,66 [-1,11; -0,22]
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. Studie VANGUARD: 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 zu Studienbeginn in Prozent angegeben). e. Anzahl Patientinnen und Patienten mit Werten zu Behandlungsende, unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Modell berücksichtigt wurden f. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten (inverse Varianzmethode) g. indirekter Vergleich nach Bucher [5] 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; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health							

Für die mittels WPAI:GH Frage 6 erhobene Aktivitätsbeeinträchtigung zeigt sich 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.

Bestimmung der Endpunktkategorie

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) 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 zu Studienbeginn zwischen 3,3 und 3,6 (Wertebereich der Skala: 0 bis 10, wobei niedrigere Werte eine bessere Symptomatik bedeuten). Der Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Dossierbewertung A25-41):

- Alter
- Geschlecht
- Monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn

Dabei wird die in Abschnitt I 4.4 der Dossierbewertung A25-41 beschriebene Methodik angewendet. Laut Angabe des pU seien aufgrund der geringen Populationsgröße der Studie APeX-J für das Dossier von Berotralstat keine Subgruppenanalysen für diese Studie durchgeführt worden. Daher führt er Subgruppenanalysen basierend auf den Studien VANGUARD und APeX-2 für den adjustierten indirekten Vergleich durch. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

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. Wie in der Dossierbewertung A25-41 beschrieben, hätten im Rahmen des vom pU im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs für die Studie VANGUARD jedoch post hoc Altersgruppen entsprechend den Kategorien in der Studie APeX-2 definiert werden können. Der pU erläutert dazu in seiner Stellungnahme, dass ein indirekter Vergleich der Subgruppenanalyse nach Alterskategorie (< 18 Jahre, 18 bis 65 Jahre und > 65 Jahre) nicht vorgenommen werden konnte, da im Dossier zu Berotralstat keine entsprechende Analyse durchgeführt worden sei. Begründet werde dies im Dossier zu Berotralstat damit, dass 2 der 3 Alterssubgruppen jeweils weniger als 10 Patientinnen und Patienten umfassten. Der pU gibt

an, dass auch für die Studie VANGUARD zu Garadacimab 2 der Alterskategorien (< 18 Jahre und > 65 Jahre) weniger als 10 Patientinnen und Patienten umfassten. Somit sei eine Subgruppenanalyse der entsprechenden Alterskategorien bzw. ein darauf basierender indirekter Vergleich nicht durchführbar. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

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) bzw. ≥ 2 Attacken/Monat vs. < 2 Attacken/Monat (Studie APeX-2). Der pU legte für das Merkmal monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat im Dossier vor. Wie in der Dossierbewertung A25-41 beschrieben, hätten im Rahmen des vom pU im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs für die Studie VANGUARD jedoch post hoc Subgruppen zur monatlichen HAE-Attackenrate zu Studienbeginn entsprechend den Kategorien in der Studie APeX-2 definiert werden können. Diese Subgruppenanalysen zum Merkmal monatlichen HAE-Attackenrate zu Studienbeginn (< 2 Attacken/Monat vs. ≥ 2 Attacken/Monat) reicht der pU mit seiner Stellungnahme für die Endpunkte HAE-Attacken, Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) nach.

Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) fehlten – wie in der Dossierbewertung A25-41 beschrieben – für die relevante Operationalisierung der Änderung zum Behandlungsende zudem Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat für das Merkmal Geschlecht. Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) reicht der pU mit seiner Stellungnahme Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat für das Merkmal Geschlecht nach.

Für die vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der in der Dossierbewertung A25-41 beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

Die Subgruppenanalysen sind jedoch weiterhin unvollständig. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6) fehlen Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat für das Merkmal Geschlecht. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) fehlt zudem die Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal monatliche HAE-Attackenrate zu Studienbeginn.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in der Dossierbewertung A25-41 und in den vorigen Abschnitten dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: 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)	k. A. vs. –1,6 bzw. 1,0 MWD: –2,73 [–4,51; –0,95]; p = 0,003 SMD [95 %-KI]: –0,66 [–1,11; –0,22] SMD [95 %-KI]: 0,66 [0,22; 1,11] ^{d, e} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,20 < KI _u ≤ 0,40 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
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 [0,404; 1,29] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _u > 0,4 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
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

Tabelle 2: 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
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
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 2,5 % bzw. 0 % RR: – ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
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 Dossierbewertung A25-41 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:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Resultate der Dossierbewertung A25-41 und des vorliegenden Addendums A25-94, die in die Gesamtaussage des Zusatznutzens einfließen, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Garadacimab im Vergleich zu Berotralstat

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ HAE-Attacken (monatliche Rate): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ AE-QoL Gesamtscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health	

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Garadacimab aus der Dossierbewertung A25-41 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Garadacimab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-41 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Garadacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Garadacimab (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-41>.
2. CSL Behring. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2019: Garadacimab (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1190/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. CSL Behring. Anlage zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2019: Garadacimab (hereditäres Angioödem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1190/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. CSL Behring. Garadacimab (Andembry); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 10.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1190/#dossier>.
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. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.