|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
|  |

|  |
| --- |
| **Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode** |
| Garadacimab |

|  |
| --- |
| **Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Andembry® |

|  |
| --- |
| **Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| [nein ankreuzen] |

|  |
| --- |
| **Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2024 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?** |
| [nein ankreuzen] |

|  |
| --- |
| **Beschreibung der neuen Methode** |
| **Wirkweise:**  Das hereditäre Angioödem (Hereditary Angioedema, HAE) ist eine seltene, genetisch bedingte und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die zu schmerzhaften, unvorhersehbaren Schwellungen von Haut bzw. Schleimhäuten im Bauchraum, im Kehlkopf, im Gesicht, an den Extremitäten sowie in anderen Körperregionen führen kann. Ein Gendefekt führt bei Menschen mit HAE Typ I und Typ II dazu, dass das Eiweiß C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) nicht in ausreichenden Mengen gebildet wird oder in seiner Funktion eingeschränkt ist. Aufgrund der fehlenden Regulation durch C1-INH wird zu viel Bradykinin gebildet. Dies führt dazu, dass Flüssigkeit aus den Blutgefäßen austritt, die sich im Gewebe ansammelt. Das kann zu den typischen HAE-Schwellungsattacken führen.  Garadacimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin-G4-Antikörper, der nach erfolgter Zulassung voraussichtlich zur routinemäßigen Prävention von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt wird. Garadacimab weist einen neuartigen Wirkmechanismus auf und zielt auf den aktivierten Faktor XII (FXII) ab. FXIIa ist ein Plasmaprotein, das am Beginn der Kallikrein-Kinin-Kaskade bei HAE-Attacken steht. Garadacimab wirkt, indem es gezielt FXIIa hemmt, und greift damit am Anfang der biologischen Kaskade ein und reguliert die Bradykininproduktion.  (Quelle: Cohn DM, Renné T. Targeting factor XIIa for therapeutic interference with hereditary angioedema. J Intern Med. 2024 Oct;296(4):311-326. doi: 10.1111/joim.20008. PMID: 39331688.)  **Evidenzlage:**  Die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab als Langzeitprophylaxe bei der Behandlung von HAE wurde im Rahmen der pivotalen Studie VANGUARD an einer Patientenpopulationen im Alter ab 12 Jahren untersucht. Die VANGUARD-Studie war eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der primäre Endpunkt der Studie VANGUARD untersuchte die ,,Anzahl an HAE-Attacken während der Behandlungsphase“. Randomisierte Patienten erhielten am ersten Tag der Behandlungsphase eine Initialdosis von 400 mg Garadacimab subkutan in Form von zwei Injektionen zu je 200 mg oder ein volumenangepasstes Placebo, gefolgt von fünf weiteren monatlichen Dosen von 200 mg Garadacimab subkutan oder einem volumenangepassten Placebo, die von den Patienten selbst (oder ihren Betreuern) verabreicht wurden.  Während des 6-monatigen Behandlungszeitraums (Tag 1 bis Tag 182) war die durchschnittliche Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten hereditären Angioödem-Attacken pro Monat in der Garadacimab-Gruppe signifikant niedriger (0,27; 95 % CI 0,05 bis 0,49) als in der Placebo-Gruppe (2,01; 1,44 bis 2,57; p < 0,0001), was einer prozentualen Differenz der Mittelwerte von -87 % (95 % CI -96 bis -58; p < 0,0001) entspricht. Die mediane Anzahl der Anfälle des hereditären Angioödems pro Monat betrug 0 (IQR 0,00 - 0,31) für Garadacimab und 1,35 (1,00 - 3,20) für Placebo.  (Quelle: Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial  Craig, Timothy J et al.), The Lancet, Volume 401, Issue 10382, 1079 – 1090)  **Dosierung:**  Die empfohlene Dosis für Garadacimab beträgt 200 mg 1x/Monat, mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 400 mg. Die Verabreichung erfolgt als subkutane (s.c.) Injektion. |

|  |
| --- |
| **Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| [Bitte ankreuzen: Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar.] |

|  |
| --- |
| **Anmerkungen zu den Prozeduren** |
| Für das alternativ einsetzbare und bereits zugelassene Arzneimittel Lanadelumab (Takhzyro®) liegt bereits ein Prozedurencode (OPS) vor: 6-00c.8 Lanadelumab, parenteral  Ergänzend wird für die Gabe eines monoklonalen Antikörpers der Kode 8-547.0 verschlüsselt. |

|  |
| --- |
| **Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Garadacimab (Andembry®) befindet sich zurzeit im Zulassungsverfahren der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und wird voraussichtlich zur routinemäßigen Prävention von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt (ICD-Schlüssel: D84.1 oder T78.3). |

|  |
| --- |
| **Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Garadacimab (Andembry®) wird nach erfolgter Zulassung voraussichtlich zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken bei Patienten mit einem hereditären Angioödem eingesetzt. Aktuell sind die folgenden Methoden bzw. Arzneimittel zur Langzeitprophylaxe des hereditären Angioödems zugelassen und in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen: plasmatisches C1-INH (Berinert® und Cinryze®), Lanadelumab (Takhzyro®) sowie Berotralstat (Orladeyo®). Diese Therapien können alternativ eingesetzt und somit potenziell durch Garadacimab (Andembry®) abgelöst werden. Eine Kombination der Arzneimittel ist nicht vorgesehen.  Lanadelumab (Takhzyro®) erhielt in 2024 NUB Status 1. |

|  |
| --- |
| **Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Es handelt sich um ein neues Medikament, das voraussichtlich im ersten Quartal 2025 in Europa zugelassen wird. Garadacimab (Andembry®) ist ein neuartiger monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Faktor XII (FXIIa) inhibiert. Es bindet an die katalytische Domäne von FXIIa und hemmt dadurch dessen proteolytische Aktivität. Durch die Hemmung von FXIIa reduziert Garadacimab die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Signalweges und damit die nachgeschaltete Produktion von Bradykinin; die Angioödembildung und HAE-Attacken werden somit zu Beginn der pathophysiologischen Kaskade verhindert.  Garadacimab greift damit an einer anderen Stelle der Signalkaskade ein als Lanadelumab und Berotralstat. Dabei erzielt Garadacimab diese Wirkung bereits mit der ersten Gabe und zeichnet sich durch ein langes Dosierungsintervall aus, wodurch eine monatliche subkutane Verabreichung zur Prävention der HAE-Attacken ausreicht. Durch die Verwendung eines Autoinjektors wird zudem die Injektion vereinfacht, wodurch Garadacimab eine hohe Patientenakzeptanz und Compliance erzielen kann. Garadacimab stellt eine neue wirksame und gut verträgliche Therapieoption dar, die leicht in den Alltag integrierbar ist. |

|  |
| --- |
| **Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden. |

|  |
| --- |
| **Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Die Einführung in Deutschland wird zeitnah nach der Zulassung im 1. Quartal 2025 erwartet. |

|  |
| --- |
| **Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Mit der Zulassung wird im 1. Quartal 2025 gerechnet. |

|  |
| --- |
| **Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| [bitte ergänzen]  [Vorschlag: Die Anwendung der Methode erfolgt in der Regel ambulant, muss jedoch bei stationären Aufenthalten fortgesetzt werden. Somit kann es ab erfolgter Zulassung und Markteinführung der Therapie zu Behandlungen in unserem Krankenhaus kommen.] |

|  |
| --- |
| **In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Garadacimab (Andembry®) wird in ca. 305 Kliniken in Deutschland eingesetzt (Schätzung aufgrund der NUB-Anfragen für das alternativ einsetzbare Arzneimittel Lanadelumab (Takhzyro®) im Vorjahr).  Alle Patienten mit hereditärem Angioödem, die nach Zulassung und Einführung mit Garadacimab (Andembry®) ambulant behandelt werden, benötigen die Medikation auch während eines stationären Aufenthalts (Erhaltungstherapie 1x/Monat). |

|  |
| --- |
| **Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2023 oder in 2024 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2023 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2024 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2025 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| [bitte ergänzen]  [Vorschlag: Bei dem Indikationsgebiet des hereditären Angioödems handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Die Patientenanzahl im Anwendungsgebiet von Garadacimab (Andembry®) wird in Deutschland auf <500 geschätzt.  *Oder:*  Wir behandeln im Jahr durchschnittlich xxx Patienten mit einem diagnostizierten hereditären Angioödem. Wie viele dieser Patienten mit der Methode behandelt werden, hängt primär davon ab, ob sie bereits hiermit behandelt werden.] |

|  |
| --- |
| **Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?** |
| **Sachkosten:**  Die empfohlene Erhaltungsdosis für Garadacimab (Andembry®) beträgt 200 mg, subkutan verabreicht einmal pro Monat. Dies entspricht einer Fertigspritze à 200 mg pro Gabe. Da Garadacimab (Andembry®) bislang noch nicht eingeführt wurde, können die genauen Arzneimittelkosten nicht ermittelt werden.  Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Therapiekosten an denen der alternativen Therapien zur Langzeitprophylaxe orientieren werden.  Derzeit liegen die geschätzten Jahrestherapiekosten der Langzeitprophylaxe bei C1-Esterase-Inhibitoren zwischen 160.380,32 € und 213.781,87 € [G-BA Beschluss Orladeyo].  Kostenkalkulation am Beispiel Lanadelumab (Takhzyro ®):  Die Dosierung beträgt 300 mg (entsprechend einer Fertigspritze) alle 2 oder alle 4 Wochen.  Kosten für eine Gabe (eine Fertigspritze) à 300 mg: 10.801,68 € (Lauer-Taxe, Taxe-VK inkl. MwSt., Stand 01.10.2024). Je nach Länge des stationären Aufenthalts entstehen für die Gabe somit z.B. Kosten zwischen 10.801,68 € (eine Gabe im Aufenthalt) und 21.603,36 € (2 Gaben im Aufenthalt).  Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der Einsatz von Garadacimab (Andembry®) – auch als einmalige (monatliche) Gabe – während eines stationären Aufenthalts zu erheblichen Mehrkosten von > 10.000 € führt. Für den Fall, dass die Aufsättigungsdosis (doppelte Dosis, 400 mg) in den stationären Aufenthalt fällt, entstehen die doppelten Kosten in Höhe von > 20.000 €.  Für das alternativ einsatzbare und bereits zugelassene Arzneimittel Lanadelumab (Takhzyro®) liegt bereits ein NUB-Status 1 im Jahr 2024 vor (305 anfragende Krankenhäuser).  **Personalkosten:**  Für die Applikation: ca. 5 Minuten (ÄD) und ca. 5 Minuten (PD)  Für die Überwachung: ca. 30 Minuten (PD), ca. 10 Minuten (ÄD)  Da das Medikament eine Dauertherapie ist, geschieht es eher selten, dass ein Patient für diese Gabe stationär behandelt wird und somit in eine organspezifische DRG gruppiert wird. Es kommt sehr viel häufiger vor, dass der Patient wegen einer anderen Erkrankung aufgenommen wird und dieses Medikament als seine Dauermedikation weiter erhält. Die Kosten für dieses Medikament können daher in vielen DRGs vorkommen und sind möglicherweise auch nicht konkret dem Fall zugeordnet. |

|  |
| --- |
| **Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| Die Methode kann keinen DRGs zugeordnet werden, da sie hauptsächlich unabhängig von der DRG zum Einsatz kommt. |

|  |
| --- |
| **Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Garadacimab (Andembry®) wird voraussichtlich erstmalig im Jahr 2025 eingeführt.  Für das Datenjahr 2023 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen.  Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2025 wird damit nicht möglich.  Die zusätzlichen Kosten von > 10.000 € pro Applikation können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden.  Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in den entsprechenden Fällen der betroffenen DRG(s).  Für das alternativ einsetzbare Arzneimittel Lanadelumab (Takhzyro®) liegt für 2024 unter der lfd. Nummer 139 bereits NUB-Status 1 vor (305 anfragende Krankenhäuser). |