



(21914) ANDEMBRY, CSL Behring AG

Befristete Aufnahme in die Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) per 1. September 2025

1 Zulassung Swissmedic

ANDEMBRY wurde von Swissmedic per 24. Februar 2025 mit folgender Indikation zugelassen:

„ANDEMBRY ist indiziert zur Langzeitprophylaxe wiederkehrender akuter Schübe des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus (s. F1)

*Garadacimab ist ein spezifischer Inhibitor von aktiviertem **Faktor XII (FXII)**. Garadacimab ist ein neuer, vollständig humaner, rekombinanter monoklonaler Antikörper (IgG4/Lambda), der an die katalytische Domäne des aktivierte FXII (FXIIa und β FXIIa) bindet und dessen katalytische Aktivität wirksam hemmt. FXII wird als erster Faktor im Kontaktaktivierungssystem aktiviert und initiiert das Kallikrein-Kinin-System, welches zur Bildung von proinflammatorisch wirkendem Bradykinin führt. Die Hemmung von FXIIa verhindert die Aktivierung von Präkallikrein zu Kallikrein und die Bildung von Bradykinin, das in Zusammenhang mit Entzündungen und Schwellungen bei HAE-Attacken steht, und blockiert so die Ereigniskaskade, die zu einer HAE-Attacke führt.*

Krankheitsbild¹

Ein hereditäres Angioödem (HAE) ist eine vererbte Erkrankung. Typisch sind Schwellungsattacken, welche die Haut und die Schleimhaut betreffen können.

[...] Die Ödeme können unterschiedlichste Körperregionen betreffen. Meist zeigen sie sich im Gesicht, an den Händen, Armen, Beinen und Füßen oder im Magen-Darm-Trakt. Seltener betreffen die Schwellungen den Kehlkopf, aber dann wird es lebensgefährlich, denn die Ödeme können zur Atemnot und zum Ersticken führen. Bei Menschen mit HAE ist dies eine häufige Todesursache.

HAE – Typen

HAE Typ I: Die Leber produziert zu geringe Mengen an C1-Inhibitor und Betroffene haben einen Mangel im Blut. Mit rund 85 Prozent ist dies der häufigste Typ.

HAE Typ II: Der C1-Hemmstoff ist zwar in genügenden Mengen im Blut vorhanden, aber er ist nicht ausreichend funktionstüchtig. HAE Typ II ist für zirka 15 Prozent der Fälle verantwortlich.

¹ Information Universitäres Spital Zürich (USZ): Krankheiten&Therapien > Hereditäres Angioödem

HAE Typ III: Dieser Typ ist äusserst selten und betrifft andere Gene. Die Menge und Funktion des C1-Hemmstoffs sind hier normal. Es erkranken fast nur Frauen.

Standard of Care

In der Schweiz sind folgende Arzneimittel zur Akutbehandlung (On-Demand-Behandlung), Kurzzeitprophylaxe (z.B. Prophylaxe vor Operationen) und/ oder Langzeitprophylaxe des HAE zugelassen:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Akutbehandlung	Kurzzeitprophylaxe	Langzeitprophylaxe
BERINERT IV (C1-INH, human)	Zugelassen	Zugelassen	Nicht zugelassen
BERINERT SC (C1-INH, human)	Nicht zugelassen	Nicht zugelassen	Zugelassen
CINRYZE (C1-INH), human	Zugelassen	Zugelassen	Zugelassen
FIRAZYR (Icatibant)**	Zugelassen	Nicht zugelassen	Nicht zugelassen
CYKLOKAPRON (Tranexamsäure)*	Zugelassen*	Zugelassen*	Zugelassen*
ORLADEYO (Berotralstat)	Nicht zugelassen	Nicht zugelassen	Zugelassen
TAKHZYRO (Lanadelumab)	Nicht zugelassen	Nicht zugelassen	Zugelassen

** Von FIRAZYR ist das Generikum ICATIBANT XIROMED erhältlich.

* Nicht mehr empfohlen

RUCONEST (Conestat alpha) ist in der Schweiz noch nicht zugelassen zur Akutbehandlung.

Vier Arzneimittel zur **Langzeitprophylaxe** (wie ANDEMBRY) wurden von Swissmedic wie folgt zugelassen:

- **BERINERT SC 1 Set** (Pulver + Lösungsmittel zur Herstell. einer Injektionslösung zur sc. Injektion) 2000 I.E. (C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma):
Routineprävention akuter Schübe bei hereditärem Angioödem (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten.
Kommentar BAG: BERINERT SC ist nicht in der SL gelistet.
- **TAKHZYRO Fertigspritze** 300 mg oder 150 mg (Lanadelumab) wird angewendet zur Langzeitprophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren.
Kommentar BAG: Befristete Limitation bis 31. März 2027.
- **CINRYZE Trockensub** 500 E c Solv., 2 Durchstfl. (C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma):
Angioödeme infolge C1-Esterase-Inhibitor-Mangel: Behandlung und präoperative Prävention von Attacken.
Langzeit Prophylaxe alle 3 oder 4 Tage bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Attacken, bei denen eine Therapie mit Androgenen oder Tranexamsäure keinen ausreichenden Erfolg brachte oder mit unzumutbaren Nebenwirkungen verbunden ist.
Die Entscheidung, welche Patienten für eine häusliche Behandlung bzw. für die Selbstverabreitung von Cinryze in Frage kommen, liegt in der Verantwortung des verordnenden Arztes (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, häusliche Behandlung und Selbstverabreitung»).
- Bei CINRYZE steht Folgendes zu Kindern und Jugendlichen:
Es liegt nur beschränkte Erfahrung für Personen unter 18 Jahren vor.
Aufgrund dieser beschränkten Erfahrung wird vorläufig bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren die gleiche Dosierung bei allen Indikationen wie bei Erwachsenen empfohlen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cinryze bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht nachgewiesen.
- **ORLADEYO** 28 Kaps. 150 mg (Berotralstat) wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemässigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Studienlage

Das BAG stellt fest, dass in der Schweizer Fachinformation nur die Phase-III-Studie VANGUARD und die offene VANGUARD Verlängerungsstudie erwähnt werden.

Studie 1 – Studie VANGUARD

Craig T. et al., 2023: Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; Volume 401, Issue 10382, 1079-1090, Published Online February 28, 2023.

Zur Studie VANGUARD gibt es eine Post-hoc-Analyse:

Staubach P. et al., 2024: Timing of Onset of Garadacimab for Preventing Hereditary Angioedema Attacks. Clin Exp Allergy. 2024 Oct 1. doi: 10.1111/cea.14568. Epub ahead of print. PMID: 39353415.

Design: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie, bei **64** erwachsenen und pädiatrische Patienten (12 Jahre oder älter).

Wichtigste Einschlusskriterien:

- HAE **Typ I oder II** (definiert u.a. durch **C1-INH-Funktionsaktivität <50%**)
- **≥3 HAE-Anfälle** während der **3 Monate** vor dem Screening (oder über 3 Monate vor Beginn einer Prophylaxe vor dem Screening) => **≥1 HAE-Anfall/ Monat**
- Die Patienten mussten vor Studienbeginn die Therapie mit anderen prophylaktischen HAE-Arzneimitteln beenden.

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Gleichzeitige Diagnose anderer Formen von Angioödemen (z.B. idiopathisches, erworbene HAE mit normaler C1-INH- Funktionsaktivität)
- Vorher geplante grössere Operationen
- Verwendung von monoklonalen Antikörpern, Östrogenen, oder Garadacimab drei Monate vor der Run-In Phase
- relevante Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte

Intervention: Für die sechsmonatige Behandlungsphase wurden die Patienten im Verhältnis 3:2 zwei parallelen Behandlungsarmen (**39** dem ANDEMBRY-Arm, **25** dem Placeboarm) zurandomisiert (**Garadacimab 200 mg** monatlich nach einer initialen Aufsättigungsdoxis von 400 mg oder ein volumengleiches Placebo).

Alle Patienten durften während der Studie **Bedarfsmedikation** zur Behandlung von akuten HAE-Attacken anwenden (on-demand Therapie).

Patientencharakteristika (s. Fl):

Insgesamt litten **87,5%** der Patienten an HAE vom **Typ I**. Eine Familienanamnese mit HAE lag bei 89,1 % vor, eine Anamnese mit Larynxödem-Attacken bei 59,4 % (53,8 % ANDEMBRY und 68 % Placebo), und 32,8 % erhielten zuvor eine Prophylaxe. Während der 3 Monate vor dem Screening oder Beginn der HAE-Prophylaxe betrug die mediane (min., max.) zeitnormalisierte Anzahl von **HAE-Anfällen pro Monat 2** (1, 10). Die häufigsten Lokalisationen der HAE-Anfälle waren kutan an den Extremitäten (78%) und abdominal (75%); die Lokalisation Hals/Kehlkopf/Zunge wurde in 8% berichtet. Von den 244 HAE-Anfällen in der Run-in-Phase waren 30,3 % leicht, 59,8 % mittelschwer und 9,8 % schwer. Während der Run-in-Phase der Studie konnten Attackenraten von ≥ 3 Attacken/Monat bei insgesamt 59,4 % der Patienten beobachtet werden.

Pädiatrische Patienten (s. Fl): **Vier** pädiatrische Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter wurden in der Studie VANGUARD mit ANDEMBRY behandelt.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt der Studie war die **mittlere zeitnormalisierte Anzahl HAE-Attacken pro Monat** während der 6-monatigen Behandlungsphase. Sie betrug **0,27** im ANDEMBRY-Arm und **2,01** im Placeboarm.

Wichtigste drei sekundäre Endpunkte:

- Die mittlere Reduktion der zeitnormalisierten **Attackenrate** gegenüber Placebo betrug **86,5%** (0.27 Attacken vs. 2.01 Attacken).

- Patienten, die während der ersten 3 Monate unter Behandlung (**Monate 1–3**) attackenfrei waren: **71,8%** der mit ANDEMBRY behandelten Patienten waren während der ersten 3 Behandlungsmonate frei von Attacken vs. **8,3%** der Patienten unter Placebo.
- Prozentsatz der Patienten, welcher am Tag 182 (nach 6 Monaten) die Therapie als «gut» oder «besser» bewerteten, mit dem **Subject's Global Assessment of Response to Therapy (SGART)**: **82%** der Patienten im ANDEMBRY Arm fanden die Therapie «gut» oder «besser», im Vergleich zu **33%** der Patienten im Placebo-Arm.

Weiterer sekundärer Endpunkt:

- Patienten, die während 6 Monaten unter Behandlung (**Monate 1–6**) attackenfrei waren: im 6-monatigen Behandlungszeitraum betrug der prozentuale Anteil der attackenfreien Patienten **61,5%** im ANDEMBRY-Arm, im Vergleich zu keinem Patienten im Placeboarm.

Übersicht der Resultate (s. Fl):

Tabelle 3: Resultate der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Analyseset)

	ANDEMBRY 200 mg (N = 39)	Placebo (N = 25)
Anzahl der evaluierbaren Patienten (n)	39	24 ^a
Anzahl der HAE-Attacken während der 6-monatigen Behandlungsphase	63	264
Zeitnormalisierte Anzahl der HAE-Attacken pro Monat		
Mittelwert (SA)	0,27 (0,683)	2,01 (1,341)
95%-KI	0,05; 0,49	1,44; 2,57
Median (IQR)	0,00 (0,0 bis 0,31)	1,35 (1,00 bis 3,20)
p-Wert*	< 0,001	
Prozentuale Reduktion der zeitnormalisierten Anzahl von HAE-Attacken relativ zu Placebo während der 6-monatigen Behandlungsphase		
Mittelwert (95%-KI)	86,5 (95,7; 57,9)	
Median	100	
p-Wert*	< 0,001	
Patienten, die während der ersten 3 Monate unter Behandlung (Monate 1–3) attackenfrei waren		
Anzahl (%) Patienten	28 (71,8)	2 (8,3)
95%-KI	56,22; 83,46	2,32; 25,85
p-Wert*	< 0,001	

KI = Konfidenzintervall; HAE = hereditäres Angioödem; ITT = Intention-To-Treat; N = Anzahl Patienten im ITT-Analyseset; SA = Standardabweichung
LS = Kleinstes Quadrate (Least Squares).

^a Ein Patient hatte eine Behandlungsphase von weniger als 30 Tagen und wurde deshalb nicht in die Analyse eingeschlossen

Sicherheitsrelevante Aspekte (s. Publikation)

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Therapie standen, waren Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die Hemmung von FXIIa war nicht mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen verbunden.

Die **Sicherheit** von ANDEMBRY wurde bei **11** pädiatrischen Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter in Phase-III-Studien untersucht.

Keine Evidenz bei Patienten mit normaler C1-INH- Funktionsaktivität

Die Zulassungsinhaberin wünscht bei der Limitierung keine Einschränkung auf HAE Typ I und II.

Die Zulassungsinhaberin begründet dies wie folgt:

- *Im Gegensatz zu Takhzyro liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von ANDEMBRY bei HAE-Patienten mit normaler Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors (nC1-INH-HAE) vor.*
- *In der Studie 2001 wurden 3 Patienten mit FXII-HAE eingeschlossen.[...]*

- Am Ende der Behandlungsperiode 1 in der Studie 2001 wurden 2 von 3 Patienten mit FXII-HAE als Responder eingestuft (d. h. $\geq 50\%$ Reduktion der Anfälle) und setzten die Behandlung in Periode 2 fort. [...]

Das BAG stellt fest, dass in der relevanten Zulassungsstudie **VANGUARD** (s. oben, Phase III) alle Patienten mit gleichzeitiger Diagnose anderer Formen von Angioödemen (z.B. idiopathisches, erworbenes HAE mit normaler C1-INH- Funktionsaktivität) ausgeschlossen wurden.

Das BAG ist der Meinung, dass **keine ausreichende klinische Evidenz** vorliegt, wenn bisher nur gezeigt wurde, dass ANDEMBRY bei 2 von 3 Patienten mit normaler C1-INH- Funktionsaktivität wirkt. Das BAG lehnt daher die gewünschte Limitierungsänderung ab.

Offene VANGUARD-Verlängerungsstudie

Reshef A. et al., 2024: Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study
Allergy. 2024 Oct 7. doi: 10.1111/all.16351. Epub ahead of print. PMID: 39370961.

Zusammenfassung aus der Schweizer Fl:

Die offene VANGUARD-Verlängerungsstudie ist eine multizentrische, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit (primäres Ziel) und Wirksamkeit von ANDEMBRY, in die insgesamt 161 Patienten eingeschlossen wurden. Die 161 Patienten kommen von: der Studie VANGUARD (n = 57), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Parallelgruppenstudie; einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-II-Parallelarmstudie (n = 35); die restlichen Patienten (n = 69) wurden neu eingeschlossen und waren naiv in Bezug auf die Behandlung mit ANDEMBRY. Insgesamt hatten 145 (90,1%) Patienten HAE vom Typ I. Von den 57 Probanden der VANGUARD-Studie wurden 21 mit Placebo behandelt und erhielten beim Übergang zur offenen VANGUARD-Verlängerungsstudie und der Umstellung auf ANDEMBRY (aktive Behandlung) keine Aufsättigungsdosis. Die Behandlung mit einer initialen Aufsättigungsdosis gegenüber einer Behandlung ohne Aufsättigungsdosis wurde nicht untersucht. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse mit Datenschnitt vom 15. Juni 2024) betrug die mediane Expositionsduer 27,5 Monate. Die beobachtete zeitnormalisierte Anzahl von HAE-Attacken, die Reduktion der Attackenrate und die Attackenfreiheit waren konsistent mit den Resultaten der Studie VANGUARD.

Zehn pädiatrische Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter wurden in der Studie mit ANDEMBRY behandelt. Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist eine umfassende Beurteilung der Wirksamkeit von ANDEMBRY bei pädiatrischen Patienten nicht möglich.

Weitere Details aus der Publikation:

Wirksamkeit: Die mittlere HAE-Anfallsrate sank um 95% gegenüber der Run-in-Phase; 60% der Patienten waren anfallsfrei.

Sicherheit: Es gab keine Todesfälle. Ein Patient brach die Behandlung ab, aufgrund einer Garadacimab-bedingten mittelschweren Reaktion an der Injektionsstelle. Die meisten Garadacimab-bedingten Nebenwirkungen waren leicht/ mittelschwer. Drei Nebenwirkungen waren schwer (COVID-19: zwei Ereignisse; abdominale HAE-Attacke: ein Ereignis) und eine nicht-Garadacimab-bedingte schwere Nebenwirkung. Es wurden keine abnormalen Blutungen, thromboembolische Ereignisse, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Ereignisse beobachtet.

Sicherheit / Verträglichkeit

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (s. Fl)

Die am häufigsten (13,37%) in Zusammenhang mit ANDEMBRY beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reactions, ISR), einschliesslich Erythem an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle. Fast alle diese ISR waren leicht und klangen nach 1–3 Tagen ohne Dosierungsänderung wieder ab.

Medizinische Leitlinien

The international **WAO***/ **EAACI** Guideline** for the management of hereditary angioedema – The **2021** revision and update. **M. Maurer et al.**, Allergy. 2022; 77:1961–1990.

*WAO: World Allergy Organization

**EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

9.1 Long-term prophylaxis with plasma-derived C1-INH

Plasma-derived C1-INH is currently a preferred LTP agent for the prevention of HAE attacks, and we recommend its use as first-line long-term prophylaxis (Recommendation 15).

Approved product indications vary around the world. Dosing should be twice a week based upon the half-life of pdC1-INH. Dose and/or frequency may need adjustment for optimum efficacy.

Recent studies show that subcutaneous twice-weekly administration of pdC1-INH at a dose of 60 U per kilogram bodyweight provided very good and dose-dependent preventive effects on the occurrence of HAE attacks. The subcutaneous route may provide more convenient administration as well as maintain improved steady-state plasma concentrations of C1-INH compared to LTP with intravenous C1-INH, allowing for better symptom control.^{221–224}.

C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma, Lanadelumab und Berotralstat werden in den Empfehlungen 15, 16 und 17 **gleichermassen** als Erstlinientherapien für die Langzeitprophylaxe erwähnt:

Recommendation 15: We recommend the use of plasma-derived C1 inhibitor as first-line long-term prophylaxis.

Recommendation 16: We recommend the use of lanadelumab as first-line long-term prophylaxis.

Recommendation 17: We recommend the use of berotralstat as first-line long-term prophylaxis.

Androgene werden in der Empfehlung 18 aufgrund der potenziellen Langzeitnebenwirkungen als Zweitlinientherapie erwähnt.

Garadacimab ist nicht aufgeführt, weil es 2022 noch nicht zugelassen war.

Uptodate Dezember 2024 (keine Guideline)

Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): General care and long-term prophylaxis.

Approach to long term prophylaxis

The consensus guidelines provide several options for long-term prophylaxis to prevent attacks of HAE-C1INH, with which the authors agree, although practice differs somewhat around the world.

Overview of available therapies — The therapies used for long-term prophylaxis in patients with HAE-C1INH are various preparations of C1 inhibitor concentrate, lanadelumab, berotralstat, antifibrinolitics, and attenuated androgens. Each has advantages and disadvantages, as summarized in the table ([table 1](#)). C1INH concentrate, lanadelumab, and berotralstat are **first-line therapies** where available.

Antifibrinolitics and attenuated androgens are alternatives that are less costly and are given orally, but they either have significant side effects (androgens) or are less effective (antifibrinolitics) than the first-line therapies.

C1INH concentrate — Regular injections of plasma-derived C1 inhibitor concentrate (pdC1INH) are effective and well tolerated by nearly all patients. pdC1INH prophylaxis can be administered by intravenous (IV) or subcutaneous (SC) injection. When administered IV, repeated injections can lead to problems with venous access, but the placement of indwelling ports is discouraged because of the risk of infection and thrombosis [[13](#)].

An SC preparation of pdC1INH is available for long-term prophylaxis in adolescents and adults. SC administration provides more consistent plasma levels compared with IV administration. It is also helpful for patients with difficult venous access. It is anticipated to become available in other countries soon. [...]

Specific agents/ C1 inhibitor replacement therapies

[...] **Compared with intravenous** — Although studies direction comparing SC with IV pdC1INH are not available, SC administration provides the advantage of more consistent plasma levels, and preliminary evidence suggests that it provides better symptom control. An analysis of a subset of patients from a larger study examined attack rates in individuals who changed from IV to a SC preparation of pdC1INH [42]. Although the design was not optimized for this assessment, the majority of patients changing from various doses of IV to 40 or 60 international units/kg of the SC preparation experienced clinically meaningful reductions in HAE attacks.

Ref. 42 : Craig T, Lumry W, Cicardi M, et al. Treatment effect of switching from intravenous to subcutaneous C1-inhibitor for prevention of hereditary angioedema attacks: COMPACT subgroup findings. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7:2035.

Das BAG stellt fest, dass diese Studie verschiedene Limitationen hat.

Summary and recommendations

General care – General measures for patients with hereditary angioedema (HAE) include education, testing of family members, identification and avoidance of possible triggers, and planning for HAE attacks. Common triggers include dental and medical procedures, periods of stress, menstruation, pregnancy, infections, and certain medications, such as estrogens and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

- **Planning for angioedema attacks** – Immediately upon diagnosis, clinicians should help construct a plan for emergency care, including how and where the patient will access treatment and education about the need to seek care in a medical facility for laryngeal attacks. In countries where on-demand therapies (ie, C1 inhibitor concentrate [C1INH], icatibant, or ecallantide) are available, all patients should have access to these medications irrespective of whether they receive long-term prophylaxis. Patients should be offered a medical identification bracelet and a written plan for treatment of HAE attacks for use in emergency department care ([form 1](#) and [form 2](#)).
- **Indications for long-term prophylaxis** – Long-term prophylaxis is indicated for patients who do not achieve adequate control of their disease with on-demand therapy alone. The decision to start long-term prophylactic treatment should be individualized, and the approach may differ somewhat around the world.
- **Available medications** – The options for long-term prophylaxis are regularly injected (intravenously [IV] or subcutaneously [SC]) plasma-derived C1 inhibitor concentrate (pdC1INH), lanadelumab (a monoclonal antibody to plasma kallikrein), berotralstat (an orally available plasma kallikrein inhibitor), attenuated androgens, and antifibrinolytics. Each agent has advantages and disadvantages ([table 1](#)).
 - The choice of which long-term prophylactic agent to use is influenced both by patient characteristics (age, sex, pregnancy/lactation) as well as regulatory requirements in different countries ([table 2](#)). There are few studies directly comparing the different therapies with each other.
 - For patients requiring prophylaxis for severe disease (ie, laryngeal attacks or frequent attacks of other types) we recommend pdC1INH, lanadelumab, or berotralstat over other agents ([Grade 1B](#)).
 - For patients receiving pdC1INH, we suggest SC in preference to IV administration ([Grade 2C](#)).
 - During pregnancy and lactation, we suggest pdC1INH in preference to other agents ([Grade 2C](#)). If pdC1INH is not available, we suggest tranexamic acid ([Grade 2C](#)).
 - If pdC1INH, lanadelumab, or berotralstat are not available, tranexamic acid or androgens are options. Androgens are more effective but are contraindicated in children younger than Tanner stage 5 ([table 4](#)), pregnant or lactating people, and patients with certain comorbidities. Tranexamic acid is less effective but has fewer side effects.

Investigational therapies

[...] **Garadacimab** (previously known as CSL312) is a fully human, immunoglobulin G4 (IgG4) type recombinant monoclonal antibody that binds to the catalytic site of FXIIa, blocking its proteolytic activity ([figure 1](#)) [95]. Efficacy and safety of subcutaneous (SC) garadacimab (given as a 400 mg loading dose, followed by 200 mg monthly) as a prophylactic therapy were investigated in a multicenter, phase III study in which 39 patients were assigned to garadacimab and 25 to placebo [96]. During the six-month trial period, there was a mean of 0.27 attacks per month in the garadacimab group compared with 2.01 in the placebo group. In a similar longer-term study extending over two years, two doses of

garadacimab (ie, 200 or 600 mg) were evaluated in 38 patients [97,98]. Median monthly attack rates in the garadacimab 200 and 600 mg groups were 0 and 0.1, respectively. Adverse effects were mild (most commonly headache and abdominal pain). Garadacimab was not associated with an increased risk of bleeding or thromboembolic events. [...]

Das BAG stellt fest, dass Uptodate bei «schwerer» Erkrankung (laryngeale Attacken oder häufige Attacken) bezüglich Wirkung keinen Unterschied macht zwischen den Arzneimitteln «pdC1INH» (= C1-Esterase-Inhibitor = BERINERT SC), Lanadelumab (TAKHZYRO), oder Berotralstat (ORLADEYO).

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Gemäss der Zulassungsinhaberin liegen noch keine publizierten Head-to-Head-Daten oder Metaanalysen vor.

Es liegt ein **Cochrane Review** aus dem Jahr 2022 vor:

Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katalaris C, Mills K.

Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 11. Art. No.: CD013403.

[...] Main results

We identified 15 studies (912 participants) that met the inclusion criteria. The studies included people with Type I and II HAE. The studies investigated avorolstat, berotralstat, subcutaneous C1-INH, plasma-derived C1-INH, nanofiltered C1-INH, recombinant human C1-INH, danazol, and lanadelumab for the prevention of HAE attacks. We did not find any studies on the use of tranexamic acid for prevention of HAE attacks.

All drugs except avorolstat reduced the number of HAE attacks compared with placebo. For breakthrough attacks that occurred despite prophylactic treatment, intravenous and subcutaneous forms of C1-INH and lanadelumab reduced attack severity. It is not known whether other drugs have a similar effect, as the severity of breakthrough attacks in people taking drugs other than C1-INH and lanadelumab was not reported. [...]

The analysis was limited by the small number of studies, the small number of participants in each study and the lack of data on older drugs, therefore the certainty of the evidence is low. Given the rarity of HAE, it is not surprising that drugs were rarely directly compared, which does not allow conclusions on the comparative efficacy of the various drugs for people with HAE.

Finally, we did not identify any studies that included people with Type III HAE. Therefore, we cannot draw any conclusions about the efficacy or safety of any drug in people with this form of HAE.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Studie VANGUARD zeigt, dass die mittlere zeitnormalisierte Anzahl HAE-Attacken pro Monat mit ANDEMBRY (**0,27** Attacken) vs. Placebo (**2,01** Attacken) gesenkt wird.

Langzeitdaten: Die VANGUARD-Verlängerungsstudie wird im nächsten NA-Dossier nachgereicht werden

Sicherheit. Die EMA hat das Sicherheitsprofil als akzeptabel bezeichnet (s. unter EMA-Beurteilung).

Es liegen keine publizierten Head-to-Head-Daten vor für die vier zugelassenen Arzneimittel zur Langzeitprophylaxe bei HAE (BERINERT SC, TAKHZYRO, CINRYZE und ORLADEYO).

Daher können keine eindeutigen Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit einer dieser vier Therapien im Vergleich zu einer der anderen gezogen werden.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt **befristet** als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Dosierung Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren gemäss Fachinformation:

Die empfohlene Dosierung von ANDEMBRY besteht aus einer initialen Aufsättigungsdosis von 400 mg, subkutan verabreicht in Form von zwei Injektionen zu je 200 mg am ersten Behandlungstag, und nachfolgend einer monatlichen Dosis von 200 mg.

Der Nutzen einer initialen Aufsättigungsdosis gegenüber einer Behandlung ohne Aufsättigungsdosis wurde nicht untersucht.

Es wird nur eine Dosisstärke resp. eine Packung angeboten:

Injektionslösung in einem Fertigpen zur subkutanen Verabreichung

Jeder Fertigpen zum einmaligen Gebrauch enthält 200 mg Garadacimab in 1,2 ml Lösung.

Aus der Fachinformation:

Dosierung/ Anwendung

ANDEMBRY ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Dieses Arzneimittel sollte nur unter Aufsicht einer in der Behandlung von HAE erfahrenen medizinischen Fachperson angewendet werden.

ANDEMBRY kann vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson verabreicht werden, nachdem eine Schulung in der Technik zur subkutanen Injektion durch eine medizinische Fachperson erfolgt ist.

Jede ANDEMBRY-Einheit (Fertigpen) ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.[...]

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Allgemeine Hinweise

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ANDEMBRY zur Behandlung akuter HAE-Attacken oder für die präoperative Prophylaxe wurde nicht untersucht.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von ANDEMBRY bei HAE-Patienten mit normaler Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) vor (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Aufsättigungsdosis

In der Fachinformation steht Folgendes: *Die Behandlung mit einer initialen Aufsättigungsdosis gegenüber einer Behandlung ohne Aufsättigungsdosis wurde nicht untersucht.*

Aus Sicht des BAG wurde der Nutzen einer Aufsättigungsdosis nicht gezeigt.

ANDEMBRY ist keine Akuttherapie. Es ist daher unklar, weshalb es eine Aufsättigungsdosis braucht.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic: Von Swissmedic gibt es keinen parteiöffentlichen Evaluationsbericht.

EMA: ANDEMBRY wurde am 10. Februar 2025 wie folgt zugelassen: *Andembry is used for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and adolescents aged 12 years and older.*

Details aus dem EPAR vom 12. Dezember 2024:

3.7.2 Balance of benefits and risks

The clinical benefit of garadacimab in the routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and adolescent patients aged 12 years and older has been adequately shown. The assessment of the safety profile although based on limited data is considered acceptable. The indication ‘for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and adolescent patients aged 12 years and older’ is considered justified. The wording “routine prevention” indicates that garadacimab is intended for continuous treatment as opposed to e.g. short-term prevention at surgery. This is an established wording within this therapeutic field. Considering the evolving scientific evidence of mutations and mechanisms at the basis of nC1-INH HAE subcategories with very limited population and high unmet medical need and current data on garadacimab with no evidence of detrimental effect, it is agreed that broad indication is acceptable, and adequate information has been included in the SmPC with regard to nC1-INH HAE population (sections 4.2, 4.4 and 5.1).

FDA: noch nicht zugelassen.

Grossbritannien: The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) hat am 24. Januar 2025 Andembry zugelassen.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG 02. Juni 2025

Das BAG stellt fest, dass IQWiG einen indirekten Vergleich von ANDEMBRY vs. ORLADEYO (Berotralstat) durchgeführt hat:

*Dem Hersteller ist ein tragfähiger **indirekter** Vergleich dreier Studien gelungen.*

*Das Ergebnis: Es gibt – erstmals in einer Nutzenbewertung zu dieser chronischen Erkrankung – einen Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, und zwar gegenüber **Berotralstat**, einer der drei Optionen der zweckmässigen Vergleichstherapie.*

Expertengutachten: Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz sind neben ANDEMBRY bereits vier Arzneimittel zugelassen zur Langzeitprophylaxe wiederkehrender akuter Schübe des hereditären Angioödems (HAE):

- BERINERT SC 1 Set (Pulver + Lösungsmittel zur Herstell. einer Injektionslösung zur sc. Injektion) 2000 I.E.
- TAKHZYRO Fertigspritze 300 mg oder 150 mg
- CINRYZE Trockensub 500 E c Solv., 2 Durchstfl.
- ORLADEYO 28 Kaps. 150 mg

Nach **Uptodate** hängt die Wahl des Arzneimittels von den Patientenmerkmalen ab (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft/Stillzeit) und von den regulatorischen Anforderungen in den verschiedenen Ländern: Jedes Arzneimittel hat Vor- und Nachteile.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Es liegen aktuell keine Guidelines vor, die ANDEMBRY erwähnen.

Ein fünftes Arzneimittel zur Langzeitprophylaxe der HAE erweitert die Therapieoptionen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit nur **befristet** als erfüllt, weil ANDEMBRY noch nicht in Guidelines empfohlen wird und der Therapieplatz somit noch unklar ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten APV mit Datum vom 02. Juli 2025 mit Preisen aus 5 Referenzländern (AT, DE, FI, UK, NL) und Wechselkursen zu Fr. 0.94/Euro, Fr. 1.12/GBP. Daraus resultiert für ANDEMBRY 1 Fertigpen 200 mg folgender Preis:

ANDEMBRY	APV (FAP)
1 Fertigpen 200 mg	Fr. 20'091.51

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ANDEMBRY, 1 Fertigpen 200 mg 1 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse/ Dosisstärke	FAP	Dosierung	5 Jahreskosten [Fr.]
ANDEMBRY (Garadacimab)	1 Fertigen 200mg	14'902.87	1. Jahr: 13 <i>Injektionen</i>	193737.31
			2. bis 5. Jahr: je 12 Injektionen	178834.44
			Durchschnitt 5 Jahre: 12.2 Injektionen	181815.01
CINRYZE (humaner C1 Inaktivator)	2 Durchstf/ 500 IE	1264.02	1000 IE alle 3d	153789.10
			1000 IE alle 4d	115341.83
			Total CINRYZE	134565.46
			TQV-Niveau	134565.46
			TQV-Preis (FAP)	11029.96

- ohne Innovationszuschlag,
- APV und TQV werden je hälftig gewichtet, wobei der APV vom 11. August 2025 ohne den Preis der NL berücksichtigt wurde,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigen 200 mg	Fr. 15'448.98	Fr. 16'158.45

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. August 2028

„Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers mit vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes resp. nach Kostengutsprache durch die IV-Stelle nach vorgängiger Konsultation des regionalärztlichen Dienstes (RAD).

ANDEMBRY wird vergütet als Monotherapie zur Langzeitprophylaxe wiederkehrender akuter Schübe des hereditären Angioödems (HAE) vom Typ I oder Typ II bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, die trotz on-demand Behandlung einen nachweislich schweren Verlauf UND ≥ 2 Attacken pro Monat über einen Zeitraum von 12 Monaten verzeichnen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung erfolgt ausschliesslich über eines der folgenden Zentren: Universitätsspital Zürich, Inselspital Bern, Universitätsspital Basel, CHUV, HUG, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital Aarau und Kantonsspital St. Gallen, Hôpital du Valais (Institut Central des Hôpitaux (ICH) Sion und Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli.“

- mit folgenden Auflagen:
- Nach 12 Monaten (per 01. September 2026) wird bei ANDEMBRY erneut eine **Überprüfung der Wirtschaftlichkeit** durchgeführt. Die Zulassungsinhaberin hat daher dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraums ein aktualisiertes Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und einen TQV einzureichen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird ANDEMBRY per 01. September 2026 aus der SL gestrichen.
- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf (Ende März 2028 für den 3. EAK-Termin 2028) ein vollständiges, aktualisiertes **Neuaufnahmegeruch** ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) von ANDEMBRY erneut beurteilen kann.
Die Resultate zur VANGUARD-Verlängerungsstudie sind im NA-Dossier nachzureichen.
Einzureichen sind ebenfalls die Guidelines, sowie die Absatzzahlen aller 3 Jahre.
Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird ANDEMBRY nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2028.