

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til arveligt angioødem

Direkte indplacering af garadacimab

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen* i form af en direkte indplacering af et nyt lægemiddel i behandlingsvejledningen.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	29. oktober 2025
------------------	------------------

Ikrafttrædelsesdato	29. oktober 2025
---------------------	------------------

Dokumentnummer	230204
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Garadacimab (Andembry)
Indikation	Garadacimab er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos voksne og unge patienter i alderen 12 år og derover.
Lægemiddelfirma	CSL Behring GmbH
ATC-kode	B06AC07

Sagsbehandling

Proces	16-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	20. september 2024
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	24. april 2025
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	19. september 2025
Rådets godkendelse af tillæg	29. oktober 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	26 uger (130 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende arveligt angioødem



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	4
1. Baggrund	5
1.1 Garadacimab	6
2. Metode.....	7
3. Resultater	7
3.1 Studie og populationskarakteristik: VANGUARD og HELP-studiet.....	7
3.1.1 VANGUARD	1
3.1.2 HELP	1
3.1.3 Samlet vurdering af studierne	2
3.1.4 Baselinekarakteristika i de inkluderede studier	1
3.2 Databehandling og analyse	1
3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål	1
3.3.1 Oversigt over resultater ift. placebo	1
3.3.2 Resultater for effektmålet anfaldsfrihed (kritisk)	1
3.3.3 Resultater for effektmålet helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	1
3.3.4 Resultater for effektmålet anfaldsfrekvens (vigtigt)	1
3.3.5 Resultater for effektmålet bivirkninger (vigtigt)	2
3.4 Andre overvejelser	3
4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler	3
5. Referencer	5
6. Sammensætning af fagudvalg.....	6
7. Versionslog	7
8. Bilag.....	8

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2025



Begreber og forkortelser

AE-QoL The angioedema quality of life questionnaire

BMI *Body Mass Index*

HAE: Arveligt angioødem (*Hereditary angioedema*)

HR Hazard Rate (Hazard Ratio)

IQR *Inter-quartile range*

MD *Mean Difference*

RR: Relativ risiko

SD Standardafvigelse (*Standard deviation*)



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af CSL Behring GmbHs ansøgning vedr. vurdering af garadacimab. Medicinrådet har foretaget vurderingen ved hjælp af en direkte indplacering af garadacimab i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende arveligt angioødem](#).

Formålet med tillægget er at undersøge, om der er klinisk betydende forskelle mellem garadacimab og øvrige tilgængelige lægemidler i 1. linje til profylaktisk behandling af patienter med arveligt angioødem.

Medicinrådet har tidligere vurderet, at lægemidlerne lanadelumab og C1-esteraseinhibitor (Berinert) er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som 1. valg til forebyggende behandling af patienter med arveligt angioødem. I dette tillæg vurderes, om garadacimab kan ligestilles med lanadelumab til disse patienter.

Det kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 1 i [protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til rutinemæssig forebyggende behandling af arveligt angioødem](#).

Klinisk spørgsmål 1: *Er der klinisk betydende forskelle på valg af rutinemæssig forebyggende behandling til voksne og unge (≥ 12 år) med arveligt angioødem?*

Vurderingen omfatter nedenstående population, intervention, komparator og effektmål.

Population

Patienter med arveligt angioødem ≥ 12 år

Intervention

Garadacimab

Komparator

Lanadelumab

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1 og er beskrevet i detaljer i [protokollen](#).

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Anfaldsfrihed	Kritisk	Andel patienter, som oplever 100% reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline	10 %-point
		(alternativt 90 % reduktion, hvis der ikke er data for 100%)	(15 %-point)
	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i den samlede score fra baseline til	6 point



Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Helbredsrelateret livskvalitet		minimum uge 12 målt med Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)	(Scoren går fra 0-100, hvor højere score indikerer dårligere livskvalitet)
		Andel patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline	20 %-point
Anfaldsfrekvens	Vigtig	Procentvis reduktion i antallet af HAE-anfald pr. måned	15 %-point
		Gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de to behandlinger*	-
Bivirkninger	Vigtig	Behandlingsophør pga. bivirkninger	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang af lægemidternes bivirkningsprofil	-

*Foruden opgørelsen af den gennemsnitlige reduktion i anfaldsfrekvens vil fagudvalget også lave en gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de forskellige behandlinger. Se mere under beskrivelsen af effektmålet i protokollen.

1.1 Garadacimab

Garadacimab (Andembry) er et nyt humant IgG4 rekombinant monoklonalt antistof som binder sig til FXIIa. Det er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos voksne og børn fra 12 år. Garadacimab er ikke beregnet til behandling af akutte HAE-anfald. I tilfælde af gennembrudsanfald af HAE skal der iværksættes individualiseret behandling med et godkendt anfaldslægemiddel.

Garadacimab virker ved at binde sig til, og hæmme, FXIIa, som er den første faktor i den kaskade, som i sidste ende udløser en øget bradykinin-produktion, hvilket er det stof som medfører inflammation og ødem i HAE-anfald.

Dosering

Den anbefalede dosis af garadacimab til voksne og børn i alderen 12 år og derover er en indledende støddosis på 400 mg, der administreres subkutant som to injektioner á 200 mg på den første behandlingsdag, efterfulgt af en månedlig dosis på 200 mg [3].



2. Metode

CSL Behring GmbH (herefter omtalt som virksomheden) har indsendt dokumentation i form af en litteratursøgning og gennemgang af den eksisterende litteratur omkring garadacimab og lanadelumab i henhold til det kliniske spørgsmål. Ansøger har udført en indirekte sammenligning (Bucher) og MAIC analyser af et fase 3-studie af garadacimab i forhold til et fase 3-studie af lanadelumab i relation til placebo. Medicinrådet har valgt kun at lægge vægt på resultaterne af MAIC-analysen, idet disse justerer for forskelle i studiepopulationerne på tværs af de inkluderede studier. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg.

3. Resultater

3.1 Studie og populationskarakteristik: VANGUARD og HELP-studiet

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for den endelige konklusion, se Tabel 2.



Tabel 2. Oversigt over studier og relevante publikationer

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention og komparator	Studiedesign	In- og eksklusionskriterier	Stratifikationsfaktorer	Relevante effektmål
VANGUARD [NCT04656418]	Patienter (≥ 12 år) med type 1 eller 2 HAE	Garadacimab, n = 39 vs. placebo, n = 25	Randomiseret, dobbelblindet, parallelgruppe, placebokontrolleret fase 3- studie Multicenterstudie med 28 centre	Inklusion: ≥12 år, bekræftet HAE diagnose af type I eller II, minimum 3 anfald over 3 måneder, ingen laboratorietests med kliniske abnormaliteter Eksklusion: Tidligere deltagelse i et garadacimab- studie. Ledsagediagnoser eller andre former for HAE end type I og II, forestående større operationer, brug af monoklonale antistoffer eller østrogenholdig medicin. Brug af rutinemæssig profylakse for HAE anfald. Deltagelse i et andet interventionsstudie i de sidste 30 dage, hypersensitivitet overfor monoklonale antistoffer eller det undersøgte produkt, andre alvorlige sygdomme. Forsøger at blive gravid/gøre sin partner gravid, uvillig til at bruge prævention.	Baseline anfaldsfrekvens (>17 år), alder (≤17 / >17 år)	Primære: Anfald i studieperioden (dag 1-182) Procentvis reduktion i antal anfald per måned i forhold til placebo (dag 1-182) Antal anfaldsfri patienter frem til dag 91 Sekundære: Procentvis anfaldsreduktion i forhold til run-in perioden Anfaldsrate i første og anden 3- måneders periode af behandlingen Antal anfald pr måned med behov for akut medicinering Moderate til svære anfald per måned Livskvalitet
HELP [NCT02586805]	Patienter (≥ 12 år) med type 1 eller 2 HAE	Lanadelumab, n = 82 vs. placebo, n = 41	Randomiseret, dobbelblindet, parallelgruppe, placebokontrolleret fase 3- studie Multicenterstudie med 41 centre	Inklusion: ≥12 år, bekræftet HAE diagnose af type I eller II, minimum 1 anfald over 4 uger Eksklusion: Tidligere deltagelse i et lanadelumab- studie eller et andet medicinsk studie,	Baseline anfaldsfrekvens	Primære: Anfald i studieperioden (dag 0-182) Anfald i studieperioden som krævede akut behandling (dag 0-182) Moderat til svære anfald i studieperioden (dag 0-182)



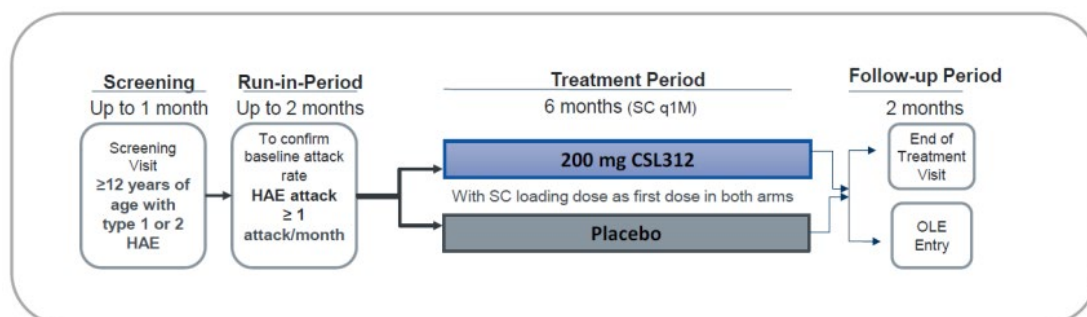
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention og komparator	Studiedesign	In- og eksklusionskriterier	Stratifikationsfaktorer	Relevante effektmål
				ledsagediagnoser eller andre former for HAE end type I og II, brug af ACE-hæmmere, androgen- eller østrogenholdig medicin. Brug af kort- eller langtidsprofylakse for HAE anfald. Leverproblemer, graviditet og amning, uvillig til at bruge prævention, stofmisbrug og andre alvorlige sygdomme		Anfald fra dag 14 i studieperioden og til afslutning af denne (dag 14-182) Sekundære: Procent anfaldsfri patienter Antal anfaldsfri dage Antal respondenter (reduktion i anfaldsforekomst med hhv. 50, 70 eller 90 %) Antal alvorlige anfald Livskvalitet



3.1.1 VANGUARD

VANGUARD er et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt, multicenter-studie, gennemført på 28 centre i 7 lande (Canada, Tyskland, Ungarn, Israel, Japan, Holland og USA) fra januar 2021 til juni 2022.

Studiet omfattede en screeningsperiode (op til 1 måned) og en indledende periode (op til 2 måneder) for at bekræfte baseline-frekvensen af HAE-angreb og bekræfte egnethed til deltagelse i studiet. Under screeningen skulle patienterne afbryde HAE-profylakse, for eksempel C1-INH-erstatningsterapi, androgener, antifibrinolytika eller andre småmolekylære lægemidler, i ≥ 2 uger før den indledende periode. Egnede patienter gik videre til den egentlige behandlingsperiode (6 måneder) og blev randomiseret i forholdet 3:2 til garadacimab 200 mg eller placebo. Studiets design er illustreret i Figur 1.



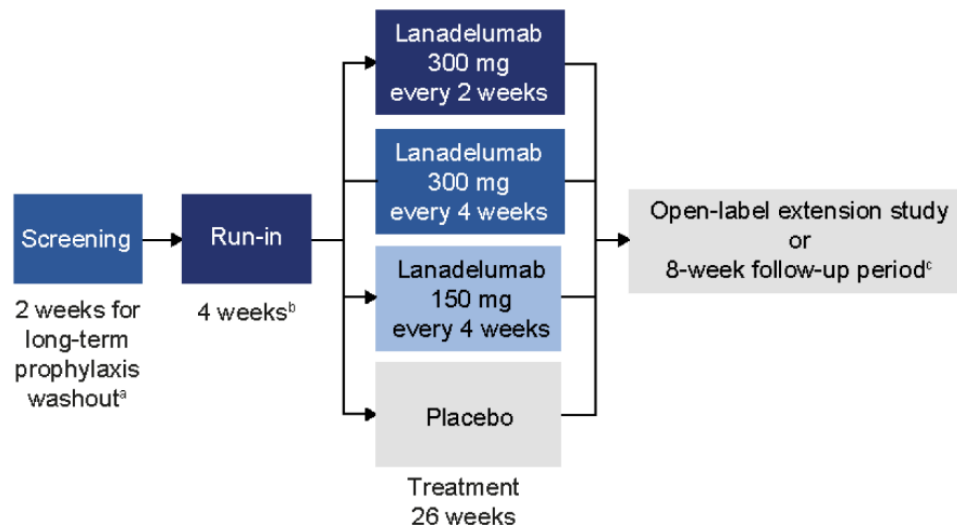
Figur 1. VANGUARD studiedesign

Randomiseringen blev stratificeret efter patientens alder (≤ 17 år vs. > 17 år), og hos voksne for baseline-angrebsfrekvens i den indledende periode (1 til < 3 pr. måned vs. ≥ 3 pr. måned). På dag 1 i behandlingsperioden blev patienterne behandlet med en indledende støddosis på 400 mg (to 200 mg subkutane injektioner). Dette blev efterfulgt af 5 månedlige doser på 200 mg subkutane injektioner i resten af behandlingsperioden. Ved afslutningen af behandlingsperioden gik patienterne enten ind i en 2-måneders opfølgingsperiode eller overgik til den åbne forlængelsesfase.

3.1.2 HELP

HELP er et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppe, multicenter-studie gennemført på 41 centre i Canada, Europa, USA og Jordan fra marts 2016 til april 2017.

Studiet omfattede en 2-ugers wash-out periode, efterfulgt af en 4 ugers run-in periode for at bekræfte baseline-frekvensen af HAE-angreb. Patienter med minimum 1 angreb i 4-ugers perioden kunne inkluderes i studiet. Behandlingsperioden var 26 uger og egnede deltagere blev randomiseret til lanadelumab 150 mg hver 4. uge, 300 mg hver 4. uge, 300 mg hver 2. uge, eller placebo. Randomiseringen var stratificeret efter baseline-angrebsfrekvens (1- <2), 2- <3 , 3+ på fire uger). Alle patienter fik en injektion hver 14. dag, og patienter i 4-ugers-grupperne fik således placebo-behandling hver anden gang. Ved afslutning af behandlingsperioden gik patienterne ind i en 8-ugers opfølgingsperiode eller overgik til den åbne forlængelsesfase.



Figur 2. HELP Studiedesign

3.1.3 Samlet vurdering af studierne

VANGUARD og HELP studierne inkluderede begge patienter fra 12 år med arveligt angioødem. Begge studier er randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede multicenter-studier af 6 måneders varighed. Primære effektmål i begge studier var anfald i interventionsperioden. Mens VANGUARD studiet kun havde én interventions-arm, var der i HELP-studiet 3 interventioner med variation i dosis og behandlingsfrekvens. Begge studier var små, med 39 og 25 patienter i hhv. interventions- og placeboarmen i VANGUARD kontra 27-29 i interventionsarmene i HELP og 41 i placeboarmen. Interventions-armen med 150 mg hver 4. uge i HELP-studiet er dels ikke inkluderet som komparator i MAIC-analyserne, og modsvarer dels ikke dosering i dansk, klinisk praksis, og den er derfor ikke inkluderet i nærværende tillæg.

Både garadacimab og lanadelumab blev administreret som subkutane injektioner. Der var dog forskelle i dosis, idet garadacimab i VANGUARD-studiet blev administreret med 200 mg/måned, mens der i HELP-studiet var interventionsarme med hhv. 150 mg hver 4. uge og 300 mg hver 2. eller 4. uge. Derudover er det relevant at bemærke, at i VANGUARD-studiet blev deltagerne ved opstart af interventionen desuden behandlet med en indledende støddosis af dobbelt styrke (2 injektioner á 200 mg), mens en tilsvarende støddosis ikke indgik i HELP-studiet.

Baseline-karakteristika for indrullerede patienter er beskrevet i Tabel 3. Der var en høj grad af homogenitet mellem sociodemografiske karakteristika på tværs af studierne (alder, etnicitet), men en højere andel af kvinder i HELP end VANGUARD, mens de kliniske parametre af HAE i nogen grad indikerede en tungere sygdomsbyrde blandt patienter i HELP studiet: En større andel af studiedeltagerne var i profylaktisk behandling inden studiestart, ligesom anfaldsfrekvensen i run-in perioden var højere.

Patientpopulationerne i begge studier bestod af en overvægt af kvinder og HAE type I, med en gennemsnitsalder omkring 40 år i alle arme.



Livskvalitet er i begge studier målt ved hjælp af et spørgeskema udviklet specifikt til brug for måling af livskvalitet blandt HAE-patienter: The angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) [4,5]. Dette er i et nyligt systematisk review blevet vurderet til moderat kvalitet i forhold til vurdering af livskvalitet for denne patientgruppe, med udfordringer i forhold til visse demografiske grupper og på tværs af geografiske regioner [6].

Det vurderes, at patientpopulationerne generelt stemmer overens med, hvad der observeres i dansk, klinisk praksis.



3.1.4 Baselinekarakteristika i de inkluderede studier

Tabel 3. Baselinekarakteristika

	VANGUARD		HELP		
	200 mg garadacimab Q4W	Placebo	300 mg lanadelumab Q4W	300 mg lanadelumab Q2W	Placebo
N	39	25	29	27	41
Alder, gennemsnit (SD)	43,3 (17,5)	37,8 (12,8)	39,5 (13)	40,3 (13)	40,1 (17)
Kvinder, N (%)	24 (62)	14 (56)	19 (66)	15 (56)	34 (83)
Race					
Europæisk oprindelse	33 (85)	22 (88)	23 (79)	26 (96)	39 (95)
Afrikansk oprindelse	0 (0)	1 (4)	6 (21)	1 (4)	2 (5)
Asiatisk oprindelse	4 (10)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stillehavsøbo	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Andre	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HAE type					
I	34 (87)	22 (88)	27 (93)	23 (85)	38 (93)
II	5 (13)	3 (12)	2 (7)	4 (15)	3 (7)
Alder ved sygdomsdebut, gennemsnit (SD)	-	-	14,6 (11)	15,0 (9)	11,2 (8)
Alder ved sygdomsdebut, år. N (%)					
≤ 17	18 (46)	12 (48)	-	-	-
>17 til ≤ 40	18 (46)	11 (44)	-	-	-
> 40	3 (8)	2 (8)	-	-	-
BMI, kg/m ²	27,9 (6,0)	28,4 (7,6)	28,1 (5,1)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)
Kendt med anfald i øvre luftveje, N (%)	21 (54)	17 (68)	17 (59)	20 (74)	27 (66)



	VANGUARD		HELP		
	200 mg garadacimab Q4W	Placebo	300 mg lanadelumab Q4W	300 mg lanadelumab Q2W	Placebo
Patienter i profylaktisk behandling i de 3 mdr før screening	14 (36)	7 (28)	20 (69)	14 (52)	24 (59)
Anfaldsfrekvens i de 12 måneder før screening, median (IQR)	-	-	24 (12-50)	20 (8-36)	30 (17-59)
Anfaldsfrekvens i de 3 mdr før screening eller opstart af profylaktisk behandling, N [95% CI]	8,6 [6,3-10,9]	9,3 [6,4-12,2]	-	-	-
Anfaldsfrekvens i run-in perioden, gennemsnit (SD) [95% CI]	3,1 [2,4 – 3,7]	2,5 [2,1 – 2,9]	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)
Placering af anfald i de 3 mdr før studiestart, N (%)					
Kutan (ekstremiteter)	30 (77)	20 (80)	-	-	-
Abdominal	30 (77)	18 (72)	19 (66)	14 (52)	27 (66)
Ansigt	13 (33)	8 (32)	-	-	-
Øvre luftveje	3 (8)	2 (8)	1 (3)	1 (4)	0 (0)
Perifært	1 (3)	0 (0)	12 (41)	9 (33)	37 (90)



3.2 Databehandling og analyse

Vurderingen af det kliniske spørgsmål er besvaret ved hjælp af en indirekte sammenligning af de to randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede fase 3-studier af lægemidlerne. Resultaterne er baseret på MAIC-analyser i relation til de udvalgte effektmål, hvor populationen i VANGUARD-studiet er vægtet til at ligne populationen i HELP-studiet på 4 udvalgte parametre: HAE-anfaldsfrekvens i run-in perioden, BMI, alder og køn.

MAIC-analyserne er af ansøger udført både i forhold til behandling med lanadelumab 300 mg hver 2. og 4. uge. Medicinrådet har valgt at lægge vægt på sammenligningerne med behandling hver 2. uge, idet dette er standardbehandling i dansk klinisk praksis, og idet der ved manglende effekt af behandling hver 4. uge kan opreguleres til hyppigere behandling. Det er således disse resultater, der præsenteres herunder.

For effektmålene for anfaldsfrihed er anvendt uforankrede MAIC-analyser, hvor placeboarmen ikke indgår, idet forekomsten af effektmålet (hhv. 100 og >90 % anfaldsreduktion) stort set ikke forekommer i placeboarmene.

3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

3.3.1 Oversigt over resultater ift. placebo

Tabel 4 viser en oversigt over resultater for de enkelte lægemidler ift. placebo for de effektmål, som er defineret i protokollen. Den tager udgangspunkt i Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidlerne, men er opdateret med data for garadacimab. Data for berotralstat for effektmålet 'andel patienter med fuld anfaldsfrihed' er ikke publiceret, men fortrolige data herfor indgår i Medicinrådets tidligere vurdering.



Tabel 4. Effektestimater for lanadelumab, garadacimab, subkutan C1-esteraseinhibitor og berotralstat

Effektmål	HELP			VANGUARD			COMPACT			APeX-2		
	Lanadelumab n=27	Placebo n=41	Absolut forskelle (95 % CI)	Garadacimab n=39	Placebo n=25	Absolut forskelle (95 % CI)	C1-esterase- inhibitor n=45	Placebo n=45	Absolut forskelle (95 % CI)	Berotrastat 150 mg n=40	Placebo n=40	Absolut forskelle (95 % CI)
Andel patienter med anfaldsfrihed (kritisk)	12 (44,4 %)	1 (2,4 %)	42,0 %-point (18,1; 61,8)*	24 (62%)	0 (0%)	62,0 %- point*	18 (40,0 %)	0	40,0 %-point (25,5; 54,5)	Ikke publiceret	Ikke publiceret	Ikke publiceret
Anfald pr. måned, mean (95 % CI)	0,26 (0,14; 0,46)	1,97 (1,64; 2,36)	-1,71 (-2,09; -1,33)*	0,27 (0,05; 0,49)	2,01 (1,44; 2,57)	-1,74*	0,52 (0,0; 1,0)	4,0 (3,5; 4,6)	-3,5 (-4,2; 2,8)*	1,7 (SE: 0,3)	2,4 (SE: 0,4)	-1,3
AE-QoL ændring ift. baseline, point (95 % CI)	-21,3 point (-28,2; -14,4)	-4,7 (-10,5; 1,0)	-16,6 (-28,5; -4,6)*	-26,47 (-32,8; -20,1)	-2,21 (-11,1; 6,7)	-24,26	Ikke opgjort#	Ikke opgjort#	Ikke opgjort#	-14,6 (SE: 2,6)	-9,7 (SE: 2,6)	-4,9
AE-QoL andel patienter med min. 6 point forbedring ift. baseline	80,1 % (21/26)	36,8 % (14/38)	43,3 %	87,9 % (29/33)	55% (11/25)	32,9 %	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	63,3 % (24/38)	58,3 % (21/36)	5,0 %-point
Andel patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser	0	1 (2,4 %)	-2,4 %-point (-9,9; 5,0)	0	0	0 %-point	2 (2,3 %)	1 (1,2 %)	1,2 %-point (-2,8; 5,0)	3 (7,5 %)	1 (2,6 %)	5,4 %-point

I COMPACT er anvendt EQ-5D-VAS, der finder en forbedring på ca. 9 point vs. placebo [7].



3.3.2 Resultater for effektmålet anfaldsfrihed (kritisk)

Anfaldsfrihed defineres som patienter, der oplever en 100% reduktion i anfaldsfrekvens. Sekundært kan også måles på patienter, der opnår $\geq 90\%$ reduktion.

For disse effektmål foretages en uforankret MAIC-analyse på grund af den lave forekomst af anfaldsfrihed i placebo-armene. Ved brug af lanadelumab behandlingsregimet med behandling hver 2. uge, ses i relation til antal anfaldsfrie patienter en hazard ratio (HR) på 1,44, 95% CI: 0,67-3,09 for garadacimab i forhold til lanadelumab, og i forhold til $\geq 90\%$ anfaldsreduktion en HR på 1,23, 95% CI 0,63-2,38 for garadacimab i forhold til lanadelumab.

3.3.3 Resultater for effektmålet helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)

For effektmålet helbredsrelateret livskvalitet inkluderes to estimater: Dels gennemsnitlig ændring i den samlede score fra baseline til studieafslutning, målt med Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL), og dels andel patienter, der oplever en forbedring på minimum 6 point fra baseline.

I MAIC-analysen af ændringer i AE-QoL fra baseline til afslutning af studiet, ses i den fuldt justerede model en ændring på -17,38 (95% CI: -33,67; - 1,08) til fordel for garadacimab. I analyser af andelen af patienter, der opnår en klinisk betydende forbedring af deres behandling, er der derimod ikke forskel på de to præparater, med en HR på 0,97 (0,31-3,05) i lanadelumabs favør. Selvom garadacimab ser ud til at have større effekt på patienternes livskvalitet end lanadelumab, ses der en klinisk betydende effekt af begge præparater på patienternes livskvalitet. Begge lægemidler har således en gavnlig effekt i forhold til placebo.

3.3.4 Resultater for effektmålet anfaldsfrekvens (vigtigt)

For effektmålet "anfaldsfrekvens" findes data om antal anfald per måned (fra de naive sammenligninger og MAIC) samt antal anfaldsfrie dage per måned (fra MAIC-analysen).

For effektmålet 'antal anfald pr. måned' ses en statistisk signifikant forskel i forhold til placebo for begge lægemidler, mens der er en minimal indbyrdes forskel -1,71 vs. -1,74 for hhv. lanadelumab og garadacimab. I MAIC-analysen bliver den fuldt justerede relative risiko (RR) da også 0,98, 95% CI: 0,34-2,83, hvilket ligeledes indikerer, at der ikke er forskel på de to lægemidler.

I MAIC-analysen af antal anfaldsfrie dage pr måned, er der, på tværs af alle justeringsniveauer, ingen indikation af en forskel på effekten af de to lægemidler, med en *mean difference* (MD) på -0,79, 95% CI: -3,05-1,46 til fordel for lanadelumab i den fuldt justerede model.

Der er også foretaget en vurdering af andelen af alvorlige anfald, vurderet som anfald med akut behandlingsbehov (HR på 0,93, 95 % CI: 0,31-2,81), samt middel/alvorlige anfald (HR: 0,49 (0,11-2,11), og anfaldsfrie dage per måned (MD: -0,79, 95% CI: (-3,05; 1,46), der dermed ikke påviser en signifikant forskel på garadacimab og lanadelumab.



Ved en vurdering af sværhedsgraden af de tilbageværende gennembrudsanfald ses dels på forekomsten af HAE-anfald med akut behandlingsbehov og dels på antal middel/alvorlige gennembrudsanfald. Forekomsten af anfald med akut behandlingsbehov var ikke væsentligt forskellig i en MAIC-analyse (RR: 0,93, 95% CI: 0,31-2,81 i den fuldt justerede model). For en kombination af middel og alvorlige anfald var der heller ikke nogen signifikant forskel på garadacimab og lanadelumab, men dog indikation af en effekt i garadacimabs favør (RR: 0,49, 95 % CI: 0,11-2,11).

3.3.5 Resultater for effektmålet bivirkninger (vigtigt)

Garadacimab er generelt veltolereret blandt patienterne, og bivirkningerne ved anvendelse er få, set i forhold til omfang og alvor af HAE-anfaldene uden brug af profylaktisk behandling. De mest almindelige bivirkninger var reaktioner omkring injektionsstedet, herunder udslæt, rødme og kløe, såvel som hovedpine og mavesmerter. Til sammenligning var de hyppigst forekommende bivirkninger rapporteret i relation til brug af lanadelumab reaktioner omkring injektionsstedet, herunder udslæt, rødme og kløe, overfølsomhedsreaktioner inkl. ubehag, paræstesi og almen kløe, så vel som hovedpine. Fælles for begge præparater var, at der ikke forekom alvorlige bivirkninger.

Andelen der oplevede utilsigtede hændelser, fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Utilsigtede hændelser i studierne

	VANGUARD		HELP	
	Craig et al, 2023 [8]		Banjeri et al, 2018 [9]	
	Garadacimab 200 mg N = 39	Placebo N = 25	Lanadelumab 300 mg Q2W N = 27	Placebo N = 41
Antal utilsigtede hændelser, N	75	54	NR	NR
Antal deltagere med én eller flere utilsigtede hændelser, N (%)	25 (64,1)	15 (60,0)	26 (96,3)	31 (75,6)
Antal alvorlige utilsigtede hændelser, N (%)	1 (2,6)	0	1 (3,7)	0
Antal bivirkninger, N	4	3	NR	NR
Antal deltagere der afbrød studiedeltagelse, N	0	3	0	1



I relation til effektmålet om ophør af behandling på grund af bivirkninger, var der således ingen patienter i interventionsarmene, der ophørte behandling. I placebo-armen af garadacimab-studiet var der 3 patienter, der afbrød behandlingen på grund af henholdsvis manglende effekt (N=1) og på grund af HAE-anfald (N=2). Tilsvarende var der i lanadelumab-studiet ingen patienter i interventionsarmen med 300 mg hver 2. uge, der afbrød studiet. Blandt patienter, der fik behandling hver 4. uge, var der én patient der afbrød behandlingen på grund af forhøjede levertal (dette var dog en patient med betydelig komorbiditet og brug af anden medicin umiddelbart op til), og 2 patienter i placeboarmen på grund af henholdsvis et alvorligt HAE-anfald og spændingshovedpine i forbindelse med behandlingen.

Fagudvalgets kvalitative gennemgang af bivirkninger indikerer ikke en betydelig forskel i bivirkningsprofil på garadacimab og lanadelumab.

3.4 Andre overvejelser

Gravide og ammende er en særlig patientpopulation, som ofte kræver ekstra opmærksomhed. Det skyldes bl.a., at de anatomiske, fysiologiske og hormonelle ændringer, som opstår i forbindelse med en graviditet, kan have indflydelse på patientens sygdomsforløb og udvalget af behandlingsmuligheder. Da gravide og ammende ikke er indgået i fase 3-studiet af garadacimab, mangler der således viden om denne population.

Der er stor variation i respons på de tilgængelige behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis fra patient til patient. For lanadelumab er der mulighed for at op- og nedjustere behandlingsfrekvensen afhængigt af respons, og det vurderes at det for omkring 50% af patientpopulationen lykkes at trappe ned til behandling hver 4. uge. Der er dog mulighed for at opjustere igen, ved øget forekomst af gennembrudsanfald. Givet den individuelle variation i respons synes det muligt, at nogle patienter vil respondere bedre på garadacimab, og en ligestilling af disse præparater vil derfor øge mulighederne for behandling for den enkelte patient. Efterlevelseshøjden i den kliniske rækkefølge af lægemidler vil give mulighed for, at der kan tages individuelle patienthensyn.

4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

På baggrund af de tilgængelige, ovenfor præsenterede, resultater om effekt og sikkerhed, kvaliteten af den eksisterende evidens, samt overvejelser omkring dansk klinisk praksis, vurderer Medicinrådet, at garadacimab er effektivt som anfaldsforebyggende behandling til patienter med arveligt angioødem ≥ 12 år, med betydelige kliniske effekter i forhold til placebo. Samtidig er bivirkningsprofilen tolerabel.



I vurderingen af garadacimab i forhold til lanadelumab har Medicinrådet vurderet resultaterne vedrørende effekter og sikkerhed, kvaliteten af den foreliggende evidens, samt omfanget af de kliniske effekter. Der er primært lagt vægt på resultaterne omkring anfaldsfrihed og -frekvens, så vel som bivirkningsprofilerne, og her er resultaterne for garadacimab i høj grad svarende til resultaterne for det nuværende førstevalg til anfaldsforebyggelse af arveligt angioødem; lanadelumab.

Datagrundlaget for at vurdere effektmålet livskvalitet er af moderat kvalitet på grund af det anvendte spørgeskema, der har udfordringer i forhold til tværkulturel bias og yngre patientgrupper, hvilket er relevant i forhold til nærværende sammenligninger. Ud fra de tilgængelige data vurderer Medicinrådet, at der ikke kan dokumenteres indbyrdes forskelle på lægemidlernes effekt på livskvalitet. Samlet set vurderer Medicinrådet derfor ikke, at der ses klinisk betydende forskelle på de udvalgte effektmål i de udførte MAIC-analyser i forhold til den nuværende førstevalgsbehandling med 300 mg lanadelumab hver 2. uge.

Medicinrådets vurdering er derfor, at det er muligt at ligestille garadacimab med de øvrige præparater i kategorien "anvend" i Medicinrådets behandlingsvejledning: Lanadelumab samt C1-esteraseinhibitor (Berinert). Den øvrige kliniske rækkefølge er uændret, således at berotralstat er placeret i kategorien "Overvej", mens C1-inhibitor (Cinryze) kun bør anvendes i særlige tilfælde.

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i "*Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang*" på [Medicinrådets hjemmeside](#). Heraf fremgår også det kliniske sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler samt vurdering af behovet for en omkostningsanalyse.



5. Referencer

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027–36.
2. Bygum A. Hereditary Angioedema – Consequences of a New Treatment Paradigm in Denmark. *Acta Derm Venerol*. 2014;94(4):436–41.
3. European Medicines Agency. Garadacimab produktresumé [internet] [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/andembry-epar-product-information_en.pdf
4. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE -QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203–9.
5. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289–98.
6. Baroni I, Paglione G, De Angeli G, Angolani M, Callus E, Magon A, et al. A COSMIN systematic review of instruments for evaluating health-related quality of life in people with Hereditary Angioedema. *Health Qual Life Outcomes*. 2025;23(1):12.
7. Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(11):CD013403-.
8. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, et al. 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. *The Lancet*. 2023;401(10382):1079–90.
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

Forperson

Shailajah Kamaleswaran
Speciallæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Dermatologisk Selskab

Medlemmer

Har ikke specialet

Har ikke specialet

Carsten Bindslev-Jensen (næstforperson)
Professor, overlæge

Har ikke specialet

John Hilligsøe Heinig
Overlæge

Maija Bruun Haastrup
Afdelingslæge

Helle Houlbjerg Carlsen
Funktionsleder, Farmaceut

Henrik Balle Boysen
Patient/patientrepræsentant

Jørn Schultz-Boysen
Patient/patientrepræsentant

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Danske Patienter

Danske Patienter



7. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk