

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2024_064
Metodens tittel:	Gardacimab - For rutinemessig forebygging av residiverende anfall av arvet arvefølsom angioødem (HAE) hos pasienter ≥12 år.

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Erik Ahlzén
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	CSL Behring AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Erik.ahlzen@cslbehring.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<p>On October 24, the following conclusion from Sykehusinnkjøp HF expert group was communicated for the upcoming Nye metoder process for garadacimab (ID2024_064):</p> <p><i>En spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp HF har gjort en tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet: "Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd vurderes legemiddelet garadacimab til aktuell indikasjon å være sammenlignbart med komparator lanadelumab (Takhzyro) for hovedparten av pasientene.</i></p> <p><u>CSL Behring comments:</u></p>

Garadacimab is a novel fully human IgG4 recombinant monoclonal antibody which binds to the catalytic domain of activated Factor XIIIa and potently inhibits its catalytic activity, whereas lanadelumab inhibits active plasma kallikrein proteolytic activity. Garadacimab targets the start of the HAE cascade by inhibiting Factor XIIIa which initiates the contact activation pathway, thus preventing the subsequent kallikrein-mediated generation of bradykinin and swelling. Garadacimab is also the first and only long-term prophylaxis (LTP) therapy with once-monthly dosing from the start of treatment for all patients.

The WAO/EAACI guideline has defined the ultimate goals of treatment as achieving complete disease control – which translates to patients no longer having attacks – and normalizing patients' lives.¹

There are currently no head-to-head studies between garadacimab and lanadelumab. Furthermore, the pivotal phase III studies of each product differ with regards to patient population and study designs; thus, no direct comparisons can be made.

In the VANGUARD phase 3 trial, garadacimab demonstrated a reduction in the median number of monthly attacks, rescue medication use, and moderate/severe attacks by 100% for the 6-month duration of the study.² In addition, 62% of patients receiving garadacimab were attack free during the entire treatment period.² Early onset of protection with garadacimab was evident from the first administration of treatment, with 72% of patients being attack-free within the first 3 months, and efficacy was sustained during the second 3-month period.²

In the lanadelumab 6.5-month phase 3 study, 44% of patients (300 mg Q2W) were attack free at the end of the study; in the 300mg Q4W group, the proportion of attack-free patients was only 31%.⁴ According to the approved SmPC, lanadelumab dosed every Q4W should only be considered in patients who are stably attack free on Q2W dosing, especially in patients with low weight.⁷

In a naïve comparison of the phase 3 trial results garadacimab shows numerical superiority in proportion of patients being attack free both against the Q2W and Q4W groups of lanadelumab.

The ongoing garadacimab OLE study reports sustained attack rate reduction up to 15 months (reduction of monthly mean attack rate of $\geq 94\%$), and sustained attack freedom with 60% being attack-free up to data cut-off. Of the patients that were attack free during the Phase 3 study and rolled over into the Phase 3 OLE, 95% continued to be attack free throughout the OLE study (after a mean exposure of 14.0 months).³

In the lanadelumab OLE study, 68,9% of patients were attack free for at least 12 months.⁵ However all patients were receiving Q2W lanadelumab, which makes comparisons with garadacimab OLE data difficult, especially since the proportion of attack free patients were lower in the Q4W group in the phase 3 study (not represented in the OLE study).

The OLE studies on attack-free patients are not comparable due to selection bias and loss of randomization, and differences in follow-up time. Furthermore, the results for lanadelumab may not be relevant for the Norwegian settings as patients were dosed more frequently than expected in Norwegian clinical practice.

Apart from differences in clinical trial efficacy data, garadacimab reaches steady state and demonstrated effectiveness from Week 1.⁶, while lanadelumab takes 70 days to reach steady state.⁷

Conclusion

Garadacimab is a novel therapy that provides a once-monthly treatment option with significant attack reduction from Week 1⁴ as well as substantial clinically meaningful improvements in quality of life.²

Garadacimab administered once monthly reduces the economic uncertainties associated to the dose titration schedule of lanadelumab, with limited long-term clinical trial data on the Q4W dosing regimen (not represented in the lanadelumab OLE study). In comparison, all clinical trial data of garadacimab, including the long-term data demonstrating 60% of patients being attack free in the OLE study, is generated on a fixed, once-monthly dosing.

Clinical study results of garadacimab and lanadelumab are not suited to naively form the basis of evidence of clinical efficacy due to different study designs and study populations.

CSL Behring urges Bestillerforum to order a full HTA for garadacimab to make sure the totality of evidence is acknowledged and analysed, including all data from the garadacimab clinical trial program, recently published data from the OLE study as well as indirect treatment comparisons of garadacimab and lanadelumab phase 3 data.

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-1990
2. 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 *Lancet* 2023;401(10382):1079–90
3. Reshef A, Hsu C, Katelaris CH, Li PH, Magerl M, Yamagami K et al. Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. *Allergy*. 2024, Oct 7. Online ahead of print.
4. 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 randomised clinical trial. *JAMA* 2018 Nov 27;320(20) :2108-2121
5. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab : the HELP OLE study. *Allergy* 2022, Mar ;77(3) :979-990
6. CSL Behring data on file
7. Takhzyro SmPC

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
 Hvor er eventuelt metoden i bruk:

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

CSL Behring will be market authorization holder of garadacimab in Norway upon EMA approval.