



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Givosiran

Vom 15. Oktober 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	25
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Nutzenbewertung	31
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	31
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.1.4	Therapiekosten	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	39
5.1	Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH	39
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Tacke, Charité, Universitätsmedizin Berlin	99

5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. habil. Stölzel, Klinikum Chemnitz GmbH.....	109
5.4	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	118
5.5	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.	123
D.	Anlagen	127
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	127

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Givosiran ist der 15. April 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. April 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Givosiran zur Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-07) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Givosiran nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Givosiran (Givlaari) gemäß Fachinformation

Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Givosiran wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung wird die Phase-III Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) herangezogen. Laut Einschlusskriterien konnten in die Studie Patienten ≥ 12 Jahre mit einer dokumentierten Diagnose einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP), einschließlich einer akuten intermittierenden Porphyrie (AIP), einer hereditären Koproporphyrinurie (HCP), einer Porphyria variegata (PV) oder einer ALAD-Mangel-Porphyrinurie (ADP) eingeschlossen werden.

Die Studienpopulation besteht jedoch nur aus erwachsenen Patienten ab 18 Jahren, von denen ungefähr 95% eine akute intermittierende Porphyrie aufweisen. 5 Patienten der insgesamt 94 Patienten der Studie weisen eine der selteneren AHP-Formen auf.

Die Studie unterteilt sich in eine 2-monatige Screeningphase, eine 6-monatige, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Behandlungsphase, eine bis zu 29-monatige unkontrollierte Extensionsphase und eine einmonatige Nachbeobachtungsphase (bei frühzeitigem Abbruch dreimonatig). Es wurden 94 Patienten 1:1 auf den Interventions- und Placeboarm randomisiert. Voraussetzung für den Einschluss war eine aktive Erkrankung mit mindestens 2 Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Behandlung mit Hämin i. v. zu Hause innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening beinhaltete. Die Studie wird in 18 Ländern (USA, Kanada, Mexiko, Japan, Südkorea, Taiwan, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Spanien, Australien) durchgeführt und ist noch nicht abgeschlossen (Studienbeginn war im Dezember 2017).

Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie ENVISION als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst. Im Studienzeitraum sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Akute Porphyrie-Attacken

Das Auftreten einer Porphyrie-Attacke ist ein patientenrelevantes Ereignis. Potenzielle Porphyrie-Attacken wurden während der Studie von den Patienten selbst oder ihren Betreuungspersonen in einem elektronischen Tagebuch erfasst. Die Attacken wurden seitens des Studienzentrums als akute Porphyrie-Attacken bestätigt, sofern alle folgenden Kriterien erfüllt waren:

- akute Episode neuroviszeraler Schmerzen in Bauch, Rücken, Brust, Extremitäten und/oder Gliedmaßen,

- keine andere medizinisch bestimmte Ursache,
- erforderliche Behandlung mit Dextrose (i. v.) oder Hämin (i. v.), Kohlenhydraten oder Analgetika oder anderen Medikamenten wie Antiemetika, in einer Dosis oder Häufigkeit, die über das übliche tägliche patientenindividuelle Maß hinausging

Akute Porphyrie-Attacken wurden darüber hinaus in Abhängigkeit von der Behandlung der Attacken in vier nicht überlappende Komponenten unterteilt:

- Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten
- Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten
- Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten
- Porphyrie-Attacken, die keine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten

Als primäre Analyse wurde ein kombinierter Endpunkt definiert, der sich aus drei Attackenkomponenten (Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten) zusammensetzt.

Für die Nutzenbewertung werden alle in der Studie erhobenen akuten Porphyrie-Attacken als relevant betrachtet. Entsprechend wird die Anzahl aller Porphyrie-Attacken während des Behandlungszeitraums für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Ergänzend werden die Auswertungen zur jährlichen Attackenrate und zur Attackenfreiheit berücksichtigt. Die jährliche Attackenrate gibt an, wieviel Attacken ein Patient im Mittel hochgerechnet auf ein Jahr unter der Behandlung mit Givosiran bzw. unter der Behandlung mit Placebo erlitten hat. Die Attackenfreiheit gibt die Anzahl an Patienten an, bei denen im Behandlungszeitraum keine Attacke aufgetreten ist.

Zusätzlich werden die Auswertungen bezüglich der Anzahl der Attacken für die Einzelkomponenten „Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten“, „Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten“, und „Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten“ für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Da die Einzelkomponenten dargestellt werden, wird auf die zusätzliche Darstellung des zusammengesetzten primären Endpunkts verzichtet.

Hinsichtlich der stationären bzw. notfallambulanten Versorgung können regionale Unterschiede in der Verfügbarkeit und Inanspruchnahme auftreten. Dabei ist unklar, ob diese vollständig durch eine Randomisierung ohne Stratifizierung nach Ländern oder Zentren ausgeglichen werden konnten. Aus diesen regionalen Unterschieden resultieren auch Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Während der 6-monatigen Behandlungsphase traten 317 akute Porphyrie-Attacken bei 40 Patienten im Placebo-Arm und 109 akute Porphyrie-Attacken bei 30 Patienten im Givosiran-Arm auf. Die Anzahl der Attacken bzw. die berechnete jährliche Attackenrate unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Givosiran. Auch die Anzahl an Patienten ohne Attacke (Attackenfreiheit) unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Givosiran.

Im Detail zeigte sich bezogen auf die einzelnen Attackenkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Attacken zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givosiran bei den Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten. Die Anzahl der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt oder die eine

Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

Schmerzintensität durch Item 3 des BPI-SF (Brief Pain Inventory –Short Form)

Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung von Schmerzen. Der Fragebogen besteht aus 15 Items, in der Studie wurde jedoch nur Item 3 eingesetzt. Item 3 erfragt die schlimmste Schmerzintensität der letzten 24 Stunden. Der Schmerz wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte für Schmerzfreiheit und 10 Punkte für den schlimmsten vorstellbaren Schmerz steht. Der Endpunkt wurde über das elektronische Patiententagebuch täglich erfasst.

Der Baseline-Wert wurde während der Screeningphase als Mittelwert aus Einträgen von mindestens 4 und maximal 7 attackenfreien Tagen gebildet. Während der Behandlungsphase wurde ein mittlerer Wochenwert ermittelt.

Der Endpunkt wurde als Gruppenunterschied in der „Area Under the Curve“ (AUC) und der mittleren Veränderung zwischen Baseline und jeder Studienwoche ausgewertet.

Im Beschluss sind nur die Werte zur mittleren Veränderung dargestellt, da beiden Auswertungen der berechnete mittlere Wochenwert zugrunde liegt. Im vorliegenden Fall wird daher nicht davon ausgegangen, dass die Auswertung über die AUC eine bessere Erfassung von hohen Werten bei akuten Attacken gewährleistet.

Eine Unsicherheit ergibt sich aus der Verwendung nur eines Einzelitems aus einem komplexen Fragebogen. Relevanz, Anwendbarkeit und Reliabilität des Items 3 des BPI-SF konnten für Patienten mit AHP dargelegt werden; Informationen zur Änderungssensitivität und zur klinischen Relevanz einer Veränderung konnten nicht identifiziert werden. Die Schmerzintensität zu Baseline wurde für jeden Patienten ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet, wohingegen im Verlauf der Studie der Schmerz auf Basis von Tagen ohne Attacken und mit Attacken ermittelt wurde. Diese Vorgehensweise kann zu einer Verzerrung der Schmerzintensität zu Baseline führen.

Der Endpunkt wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In der Differenz der mittleren Veränderungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die AUC verändert sich im Givosiran-Arm im Mittel (SEM) um -12,06 (4,34) und im Placebo-Arm um -0,27 (4,46). Die Differenz ist statistisch nicht signifikant (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -11,80 [-24,15; 0,56]; $p = 0,0610$)

Fatigue mittels Item 3 des BFI (Brief Fatigue Inventory)

Der BFI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung des Schweregrades der Fatigue und des Ausmaßes der dadurch erlebten Beeinträchtigung im täglichen Leben. Der Fragebogen umfasst 10 Items. Das in der Studie eingesetzte Item 3 erfasst das stärkste Ausmaß innerhalb der letzten 24 Stunden. Es wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte für „keine Fatigue“ und 10 Punkte für die „schlimmste vorstellbare Fatigue“ steht.

Der Endpunkt wurde über das elektronische Patiententagebuch täglich erfasst.

Die Ermittlung der Baseline-Werte, der mittleren Wochenwerte während der Behandlungsphase und die Auswertung als Gruppenunterschied in der AUC und den mittleren Veränderungen erfolgte analog zu Item 3 des BPI-SF.

Eine Unsicherheit ergibt sich aus der Verwendung nur eines Einzelitems aus einem komplexen Fragebogen. Relevanz und Anwendbarkeit des Items 3 des BFI konnten für Patienten mit AHP dargelegt werden; Informationen zur Änderungssensitivität und zur klinischen Relevanz einer Veränderung konnten nicht identifiziert werden. Der Baselinewert jedes Patienten wurde auch für die Fatigue ausschließlich aus Tagen ohne Attacks gebildet, wohingegen die Fatigue im Verlauf der Studie auf Basis von Tagen ohne Attacks und mit Attacks ermittelt wurde. Diese Vorgehensweise kann zu einer Verzerrung der Fatigue zu Baseline führen.

Der Endpunkt wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In der Differenz der mittleren Veränderungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die AUC verändert sich im Givosiran-Arm im Mittel (SEM) um -10,46 (4,35) und im Placebo-Arm um -3,68 (4,46). Die Differenz ist statistisch nicht signifikant (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 6,79 [-19,09; 5,51]; $p = 0,2759$).

Übelkeit mittels NRS (Numeric Rating Scale)

Die Übelkeit wurde über eine 11-Punkte-NRS erfasst, bei der die schlimmste Übelkeit der letzten 24 Stunden erfragt wurde. 0 Punkte steht dabei für „keine Übelkeit“, 10 Punkte für die „schlimmste vorstellbare Übelkeit“.

Der Endpunkt wurde über das elektronische Patiententagebuch täglich erfasst.

Die Ermittlung der Baseline-Werte, der mittleren Wochenwerte während der Behandlungsphase und die Auswertung als Gruppenunterschied in der AUC und den mittleren Veränderungen erfolgte analog zu Item 3 des BPI-SF.

Die Relevanz und Anwendbarkeit bei Patienten mit AHP konnte für den Endpunkt Übelkeit mittels NRS dargelegt werden; Informationen zu Reliabilität, Änderungssensitivität und klinischer Relevanz einer Veränderung konnten nicht identifiziert werden. Der Endpunkt erscheint für die Erfassung der Übelkeit trotz der Einschränkungen adäquat und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In der Differenz der mittleren Veränderungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die AUC verändert sich im Givosiran-Arm im Mittel (SEM) um 1,60 (3,27) und im Placebo-Arm um -3,00 (3,36). Die Differenz ist statistisch nicht signifikant (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 4,59 [-4,66; 13,84]; $p = 0,3266$).

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level, Visual Analog Scale)

Der Fragebogen beinhaltet fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine visuelle Analogskala (VAS) sowie einen Gesamtnutzwert. Die EQ-5D-VAS erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala. Die Extreme sind „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und „denkbar schlechtester Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Bei der EQ-5D-VAS handelt es sich um ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des allgemeinen

Gesundheitszustandes. Die Auswertung erfolgte als Gruppenunterschied in den mittleren Veränderungen der Behandlungsgruppen.

Zu Monat 6 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C

Der PGI-C (Patient Global Impression of Change) ist eine Frage, in der anhand einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Beginn der Studie beantwortet wird. Die Auswertung war deskriptiv als Anzahl und Anteil der Patienten in den Kategorien „verbessert“ und „nicht verändert oder verschlechtert“ (alle anderen) vorgesehen. Von 8 Patienten aus dem Kontrollarm und 11 Patienten aus dem Givosiran-Arm lagen keine Angaben vor. Für die Nutzenbewertung wurde die konservative Auswertung herangezogen, in der Patienten mit fehlenden Werten in die Kategorie „nicht verändert oder verschlechtert“ (alle anderen) gezählt wurden. Ein Gruppenvergleich war für die jeweiligen Anteile in der Kategorie „verbessert“ geplant.

Für die Kategorie Verbesserung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Givosiran im Vergleich zu Placebo.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der schriftlichen Stellungnahme eine Post-hoc-Auswertung für Patienten mit Verschlechterungen im PGI-C nachgereicht. Patienten mit fehlenden Werten wurden zusammen mit Patienten ohne Verschlechterungen als eine Kategorie ausgewertet, was zu einem potentiell verzerrten Ergebnis führt.

Im Ergebnis zeigt sich für die Kategorie Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

SF-12

Der SF-12 (Short Form 12) dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und beinhaltet damit nur 12 der 36 Items, umspannt aber trotzdem (mit jeweils einem oder zwei Einzelitems) das komplette Feld der 8 Subskalen und der beiden Domänen „Physical Health“ und „Mental Health“.

Die „Physical Component Summary (PCS)“ und „Mental Component Summary (MCS)“ können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.

Im Beschluss werden die Gruppenunterschiede in der mittleren Veränderung (Mittelwertsdifferenzen) dargestellt.

Der SF-12 wird als hinreichend reliabel und valide eingeschätzt; Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante Unterschiede konnten nicht identifiziert werden.

Im Zuge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Responderanalysen der PCS und MCS mit den Minimal Important Differences (MID) von 2, 3 und 5 eingereicht. Die Validität der jeweiligen MIDs ist jedoch unklar, daher werden die Responderanalysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Veränderungen von Baseline zu Monat 6 waren in der PCS statistisch signifikant stärker im Givosiran- als im Placebo-Arm. Da eine validierte Irrelevanzschwelle zur Beurteilung des Gruppenunterschieds nicht vorliegt, wurde das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) berechnet. Da Hedges' g. (0,46 [0,05; 0,88]) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, kann nicht mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt. Das Ergebnis wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Zu Monat 6 zeigt sich in der MCS des SF-12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments über die gesamte Studiendauer aufgezeichnet, schwerwiegende UE (SUE) ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Porphyrrie-Attacken wurden separat als Wirksamkeitsendpunkt erfasst.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Studienarmen bei der Mehrheit der Patienten auf. Als UE wurden u.a. auch Veränderungen in Laborparametern erfasst; die Patientenrelevanz von Laborparametern bleibt dabei unklar.

Die Anzahl der Patienten mit schweren UE und die Anzahl der Patienten mit SUE unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen; für die Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüchen oder mit Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE konnte kein Effektschätzer berechnet werden.

Größere Unterschiede ($\geq 10\%$ in einem Arm) zwischen den Gruppen traten in der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ einschließlich der Preferred Terms „Fieber“ und „Reaktion an der Injektionsstelle“, sowie in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit dem Preferred Term „Chronische Nierenerkrankung“ und im Preferred Term „Übelkeit“ (Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) auf. Mit Ausnahme des Preferred Terms „Fieber“ traten dabei jeweils mehr Ereignisse im Givosiran-Arm auf. Bis auf den Preferred Term „Übelkeit“, bei dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Givosiran zeigt, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen oder es konnte kein Effektschätzer berechnet werden.

Gesamtbewertung

Zur Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren liegen auf Basis der pivotalen Phase-III- Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus einer 6-monatigen randomisierten, verblindeten und Placebo-kontrollierten Studienphase vor.

In der Studie ENVISION traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den klinisch relevanten Endpunkt „Akute Porphyrie-Attacken“ sowohl für die Anzahl der Attacken bzw. die berechnete jährliche Attackenrate als auch für die Anzahl an Patienten ohne Attacke (Attackenfreiheit) ein statistisch signifikanter Vorteil von Givosiran gegenüber Placebo. Im Detail zeigte sich bezogen auf die einzelnen Attackenkomponenten ein statistisch signifikanter Vorteil von Givosiran gegenüber Placebo bei den Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, beurteilt durch die Patienten mittels Patient Global Impression of Change, unterstützen das Ergebnis im Endpunkt Porphyrie-Attacken: Im Givosiran-Arm wurde signifikant häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustands festgestellt.

Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditätsendpunkte Schmerzintensität, Fatigue, Übelkeit und Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich für Givosiran gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil in der Physical Component Summary (PCS) des SF-12, der jedoch aufgrund unsicherer klinischer Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden kann. In der Mental Component Summary (MCS) des SF-12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend werden die in der Kategorie Morbidität vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Givosiran gegenüber Placebo in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.

Aussagekraft der Nachweise

Mit der Studie ENVISION (ALN-AS1-003) liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation akute hepatische Porphyrie eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studienphase mit einem Behandlungszeitraum vom 6 Monaten vor.

Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene trotz einiger Unsicherheiten als niedrig eingeschätzt.

Auf Endpunktebene ist die Ergebnissicherheit insgesamt aufgrund der geringen Studiengröße und bei den Endpunkten Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit aufgrund der Ermittlung der Baseline-Werte eingeschränkt.

Weitere Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Studienergebnisse bestehen aufgrund des Umstandes, dass keine Patienten zwischen 12 und 18 Jahren und nur sehr wenige Patienten mit seltenen AHP-Formen in die Studie eingeschlossen werden konnten.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Givlaari“ mit dem Wirkstoff „Givosiran“. Givlaari ist als Orphan Drug für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotale Phase-III- Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) vor, in der Givosiran in einer 6-monatigen, randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Behandlungsphase mit Placebo verglichen wurde. In der Studie wurden nur erwachsene Patienten ab 18 Jahren untersucht, von denen ungefähr 95% eine akute intermittierende Porphyrie (AIP) aufweisen. 5 Patienten der insgesamt 94 Patienten der Studie weisen eine der selteneren AHP-Formen auf.

Auf Basis der Studie ENVISION liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Es traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den klinisch relevanten Endpunkt „Akute Porphyrie-Attacken“ sowohl für die Anzahl der Attacken bzw. die berechnete jährliche Attackenrate als auch für die Anzahl an Patienten ohne Attacke (Attackenfreiheit) ein statistisch signifikanter Vorteil von Givosiran gegenüber Placebo. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, beurteilt durch die Patienten mittels Patient Global Impression of Change, zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber Placebo.

Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditätsendpunkte Schmerzintensität, Fatigue, Übelkeit und Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich für Givosiran gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil in der Physical Component Summary (PCS) des SF-12, der jedoch aufgrund unsicherer klinischer Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden kann. In der Mental Component Summary (MCS) des SF-12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene trotz einiger Unsicherheiten als niedrig eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit ist insgesamt aufgrund der geringen Studiengröße, aufgrund fehlender Daten von Patienten zwischen 12 und 18 Jahren bzw. eines sehr geringen Anteils an Daten von Patienten mit seltenen AHP-Formen, sowie bei den Endpunkten Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit aufgrund der Ermittlung der Baseline-Werte, eingeschränkt.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Givosiran gegenüber Placebo festgestellt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Daten einer Routinedatenanalyse, aus der die Anzahl der Patienten in Deutschland im Jahr 2018 entnommen wurde, für die der ICD-10-GM Diagnosecode E80.2 (sonstige Porphyrie) im Zeitraum 2013 bis Ende 2018 dokumentiert wurde. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der GKV wurde anhand weiterer Einschränkungen bzgl. der Diagnose und des

Alters bzw. anhand der Einschränkung auf Patienten mit Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Verordnung oder Anwendung von Hämin im Zeitraum 2013 bis Ende 2018 ermittelt.

Die Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet. Aufgrund des Ausschlusses von Patienten, für die der Diagnosecode E80.2 nicht im Jahr 2018 dokumentiert wurde und des Ausschlusses von Patienten ohne AHP-assoziierte Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Anwendung von Hämin ist bei der ermittelten Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Givlaari® (Wirkstoff: Givosiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Givosiran darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer akuten hepatischen Porphyrie verfügen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Givosiran	1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Givosiran 2,5 mg/kg einmal monatlich, verabreicht als subkutane Injektion. Die Dosierung richtet sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt². Als untere Grenze wurde hierbei das durchschnittliche Körpergewicht eines 12 Jahre alten Jugendlichen (47,1 kg), als Obergrenze das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen (77,0 kg) herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Givosiran	2,5 mg/kg	Jugendliche 12 Jahre: 117,75 mg	1 x 189 mg -	12	12 x 189 mg -
		Erwachsene: 192,5 mg	2 x 189 mg		24 x 189 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Givosiran	1 ILO	55.002,82 €	1,77 €	3.221,88 €	51.779,17 €

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. April 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Givosiran beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. August 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. September 2020 16. September 2020 30. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Givosiran wie folgt ergänzt:

Givosiran

Beschluss vom: 15. Oktober 2020
In Kraft getreten am: 15. Oktober 2020
BAnz AT 14.01.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. März 2020):

Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Givosiran ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 12 Jahren mit einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Givosiran:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Phase-III Studie ENVISION: Givosiran vs. Placebo (RCT Studienphase über 6 Monate), Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

Mortalität

Endpunkt	Givosiran	Placebo	Givosiran vs. Placebo
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

Morbidität

Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	<i>n</i> [95%-KI]	N	<i>n</i> [95%-KI]	
Alle Porphyr-Attacken					
Anzahl der Attacken	48	109	46	317	0,32 [0,22; 0,47]; < 0,001
Jährliche Attackenrate ²	48	4,34 [3,23; 5,83]	46	13,60 [10,66; 17,36]	
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Relatives Risiko³</i> [95 %-KI] p-Wert
Attackenfreiheit	48	18 (37,5)	48	6 (13,0)	3,11 [1,38; 7,01]; 0,003
	N	<i>n</i>	N	<i>n</i>	<i>Rate Ratio¹</i> [95 %-KI] p-Wert
Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten					
Anzahl der Attacken	48	50	46	69	0,57 [0,28; 1,15]; 0,1148
Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten					
Anzahl der Attacken	48	37	46	196	0,16 [0,08; 0,30]; < 0,001
Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten					
Anzahl der Attacken	48	3	46	32	0,02 [0,00; 2,77]; 0,118

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juli 2020) und dem Amendment vom 8. September 2020, sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	LS Mean (SEM)	N	LS Mean (SEM)	Mittelwertdifferenz ⁴ [95 %-KI] p-Wert
Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF⁵					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen	48	-0,53 (0,19)	46	-0,01 (0,20)	-0,52 [-1,07; 0,03]; 0,0634
Fatigue mittels Item 3 des BFI⁶					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen	48	-0,47 (0,19)	46	-0,16 (0,20)	-0,31 [-0,86; 0,24]; 0,2590
Übelkeit mittels NRS⁷					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen	48	0,07 (0,15)	46	-0,14 (0,15)	0,21 [-0,20; 0,62]; 0,3192
Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	LS Mean (SEM)	N	LS Mean (SEM)	Mittelwertdifferenz ⁸ [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS⁹					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6	48	5,0 (2,6)	46	-0,3 (2,7)	5,3 [-2,2; 12,8]; 0,1615
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ¹⁰ [95%-KI]; p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustands mittels PGI-C					
Verbesserung ¹¹ zu Monat 6 seit Studienbeginn	48	33 (68,8)	46	14 (30,4)	2,31 [1,42; 3,76]; 0,0002
Verschlechterung ¹¹ zu Monat 6 seit Studienbeginn	48	3 (6,3)	46	8 (17,4)	0,35 [0,10; 1,20], 0,0793

- ¹⁾ Rate Ratio: Negative Binomial-Regression. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte. Die logarithmierte Zeit (in Jahren) jedes Studienteilnehmers während der 6-monatigen Behandlungsphase wurde als Offset-Variable in das Modell einbezogen.
- ²⁾ Die jährliche Attackenrate wird ergänzend zur Anzahl der Attacken dargestellt. Sie berechnet sich aus dem Mittelwert der jährlichen Attackenrate, die für jeden Patienten ermittelt wurde (Gesamtanzahl der Porphyrie-Attacken geteilt durch die Gesamtzahl der Tage in der Behandlungsperiode multipliziert mit 365,25).
- ³⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
- ⁴⁾ LS Mean (Difference): ANCOVA. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP -Patienten, d.h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte und Mittelwert der Wochen zu Baseline als Kovariate
- ⁵⁾ Werte zwischen 0 (Schmerzfreiheit) und 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen)
- ⁶⁾ Werte zwischen 0 (keine Fatigue) und 10 (schlimmste vorstellbare Fatigue)
- ⁷⁾ Werte zwischen 0 (keine Übelkeit) und 10 (schlimmste vorstellbare Übelkeit)
- ⁸⁾ LS Mean (Difference): MMRM adjustiert für den Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte
- ⁹⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand)
- ¹⁰⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Kategorie „Verbesserung“ gegenüber „alle anderen“ bzw. „Verschlechterung“ gegenüber „alle anderen“. Personen mit fehlenden Werten wurden in die Kategorie „alle anderen“ gezählt.
- ¹¹⁾ Jegliche Verbesserung bzw. Verschlechterung („gering“, „stark“ und „sehr stark“)

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; ALA: Aminolävulinsäure; ANCOVA: Analysis of Covariance; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BFI: Brief Fatigue Inventory; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PBG: Porphobilinogen; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
	N	LS Mean (SEM)	N	LS Mean (SEM)	
SF-12- Physical Component Summary¹					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6	47	5,15 (1,16)	45	1,46 (1,19)	3,69 ² [0,41; 6,96]; 0,0280 Hedges' g ³ [95%-KI] 0,46 [0,05; 0,88]
SF-12- Mental Component Summary¹					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6	47	3,32 ³ (1,32)	45	0,89 ³ (1,36)	2,43 ^{2,3} [-1,31; 6,17]; 0,1998
¹⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität) ²⁾ LS Mean (Difference): MMRM adjustiert für den Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des					

Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte

³⁾ Angaben aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N : Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean; SF-12: Short Form 12

Nebenwirkungen

Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
	48	43 (89,6)	46	37 (80,4)	- ¹
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	48	10 (20,8)	46	4 (8,7)	2,23 [0,79; 6,29]; 0,115 ³
Schwere unerwünschte Ereignisse²					
	48	8 (16,7)	46	5 (10,9)	1,41 [0,51; 3,94]; 0,507 ³
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
	48	1 (2,1) ⁴	46	0	n.b.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE					
	48	1 (2,1) ⁴	46	0	n.b.
UE jeglichen Grades mit Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm und einem Unterschied ≥ 10 % zwischen den Studienarmen					
MedDRA⁵-Systemorganklasse, Preferred Term					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48	20 (41,7)	46	19 (41,3)	1,03 [0,64; 1,68]; p = 0,899 ⁶
Übelkeit	48	13 (27,1)	46	5 (10,9)	2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033 ⁶
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort	48	21 (43,8)	46	14 (30,4)	1,41 [0,83; 2,41]; p = 0,201 ⁶
Fieber	48	1 (2,1)	46	6 (13,0)	n. b.

Reaktion an der Injektionsstelle	48	8 (16,7)	46	0	n. b.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48	7 (14,6)	46	2 (4,3)	n. b.
Chronische Nieren-erkrankung	48	5 (10,4)	46	0	n. b.
<p>¹⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar. ²⁾ Umfasst UE mit Schweregrad "schwer" und fehlender Angabe des Schweregrads. ³⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angaben aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar. ⁴⁾ Abweichende Angaben in Modul 4 des Dossiers: Es wird angegeben, dass keine Person aufgrund von UE die Studie abbrach. ⁵⁾ MedDRA Version 21.0. ⁶⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angaben aus Modul 4 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei akuten Porphyrie-Attacken, Vorteil im Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1000 bis 1700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Givlaari (Wirkstoff: Givosiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Givosiran darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer akuten hepatischen Porphyrrie verfügen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab 12 Jahren mit einer akuten hepatischen Porphyrrie (AHP)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Givosiran	621.350,04 € - 1.242.700,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Oktober 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre)**

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Givosiran wie folgt ergänzt:

Givosiran

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. März 2020):

Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Givosiran ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im fünften Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 12 Jahren mit einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Givosiran:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Phase-III Studie ENVISION: Givosiran vs. Placebo (RCT Studienphase über sechs Monate), Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

Mortalität

Endpunkt	Givosiran	Placebo	Givosiran vs. Placebo
----------	-----------	---------	-----------------------

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juli 2020) und dem Amendment vom 8. September 2020, sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	<i>n</i> [95 %-KI]	N	<i>n</i> [95 %-KI]	<i>Rate Ratio</i> ¹ [95 %-KI] p-Wert
Alle Porphyrie-Attacken					
Anzahl der Attacken	48	109	46	317	0,32 [0,22; 0,47]; < 0,001
Jährliche Attackenrate ²	48	4,34 [3,23; 5,83]	46	13,60 [10,66; 17,36]	
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Relatives Risiko</i> ³ [95 %-KI] p-Wert
Attackenfreiheit	48	18 (37,5)	48	6 (13,0)	3,11 [1,38; 7,01]; 0,003
	N	<i>n</i>	N	<i>n</i>	<i>Rate Ratio</i> ¹ [95 %-KI] p-Wert
Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten					
Anzahl der Attacken	48	50	46	69	0,57 [0,28; 1,15]; 0,1148
Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten					
Anzahl der Attacken	48	37	46	196	0,16 [0,08; 0,30]; < 0,001
Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten					
Anzahl der Attacken	48	3	46	32	0,02 [0,00; 2,77]; 0,118
Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	<i>LS Mean (SEM)</i>	N	<i>LS Mean (SEM)</i>	<i>Mittelwertdifferenz</i> ⁴ [95 %-KI] p-Wert
Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF⁵					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen	48	-0,53 (0,19)	46	-0,01 (0,20)	-0,52 [-1,07; 0,03]; 0,0634
Fatigue mittels Item 3 des BFI⁶					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen	48	-0,47 (0,19)	46	-0,16 (0,20)	-0,31 [-0,86; 0,24]; 0,2590
Übelkeit mittels NRS⁷					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen	48	0,07 (0,15)	46	-0,14 (0,15)	0,21 [-0,20; 0,62]; 0,3192



Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	LS Mean (SEM)	N	LS Mean (SEM)	Mittelwertdifferenz ^B [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS ⁹					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6	48	5,0 (2,6)	46	-0,3 (2,7)	5,3 [-2,2; 12,8]; 0,1615
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ¹⁰ [95 %-KI]; p-Wert
	N		N		
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C					
Verbesserung ¹¹ zu Monat 6 seit Studienbeginn	48	33 (68,8)	46	14 (30,4)	2,31 [1,42; 3,76]; 0,0002
Verschlechterung ¹¹ zu Monat 6 seit Studienbeginn	48	3 (6,3)	46	8 (17,4)	0,35 [0,10; 1,20], 0,0793

¹ Rate Ratio: Negative Binomial-Regression. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte. Die logarithmierte Zeit (in Jahren) jedes Studienteilnehmenden während der sechsmonatigen Behandlungsphase wurde als Offset-Variable in das Modell einbezogen.

² Die jährliche Attackenrate wird ergänzend zur Anzahl der Attacken dargestellt. Sie berechnet sich aus dem Mittelwert der jährlichen Attackenrate, die für jeden Patienten ermittelt wurde (Gesamtanzahl der Porphyrrie-Attacken geteilt durch die Gesamtzahl der Tage in der Behandlungsperiode multipliziert mit 365,25).

³ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test

⁴ LS Mean (Difference): ANCOVA. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte und Mittelwert der Wochen zu Baseline als Kovariate

⁵ Werte zwischen 0 (Schmerzfremheit) und 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen)

⁶ Werte zwischen 0 (keine Fatigue) und 10 (schlimmste vorstellbare Fatigue)

⁷ Werte zwischen 0 (keine Übelkeit) und 10 (schlimmste vorstellbare Übelkeit)

⁸ LS Mean (Difference): MMRM adjustiert für den Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte

⁹ Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand)

¹⁰ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Kategorie „Verbesserung“ gegenüber „alle anderen“ bzw. „Verschlechterung“ gegenüber „alle anderen“. Personen mit fehlenden Werten wurden in die Kategorie „alle anderen“ gezählt.

¹¹ Jegliche Verbesserung bzw. Verschlechterung („gering“, „stark“ und „sehr stark“)

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrrie; ALA: Aminolävulinsäure; ANCOVA: Analysis of Covariance; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BFI: Brief Fatigue Inventory; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PBG: Porphobilinogen; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	LS Mean (SEM)	N	LS Mean (SEM)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
SF-12-Physical Component Summary ¹					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6	47	5,15 (1,16)	45	1,46 (1,19)	3,69 ² [0,41; 6,96]; 0,0280 Hedges'g ³ [95 %-KI] 0,46 [0,05; 0,88]



Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	LS Mean (SEM)	N	LS Mean (SEM)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
SF-12-Mental Component Summary ¹					
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6	47	3,32 ³ (1,32)	45	0,893 (1,36)	2,43 ^{2, 3} [-1,31; 6,17]; 0,1998

¹ Werte zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität)

² LS Mean (Difference): MMRM adjustiert für den Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyr-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte

³ Angaben aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean; SF-12: Short Form 12

Nebenwirkungen

Endpunkt	Givosiran		Placebo		Givosiran vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
	48	43 (89,6)	46	37 (80,4)	_ ¹

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	48	10 (20,8)	46	4 (8,7)	2,2 ³ [0,79; 6,29]; 0,115 ³
--	----	-----------	----	---------	---

Schwere unerwünschte Ereignisse²

	48	8 (16,7)	46	5 (10,9)	1,41 [0,51; 3,94]; 0,507 ³
--	----	----------	----	----------	---

Therapieabbrüche aufgrund von UE

	48	1 (2,1) ⁴	46	0	n. b.
--	----	----------------------	----	---	-------

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

	48	1 (2,1) ⁴	46	0	n. b.
--	----	----------------------	----	---	-------

UE jeglichen Grades mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm und einem Unterschied $\geq 10\%$ zwischen den Studienarmen

MedDRA⁵-Systemorganklasse, Preferred Term

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48	20 (41,7)	46	19 (41,3)	1,03 [0,64; 1,68]; p = 0,899 ⁵
Übelkeit	48	13 (27,1)	46	5 (10,9)	2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033 ⁵
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48	21 (43,8)	46	14 (30,4)	1,41 [0,83; 2,41]; p = 0,201 ⁵
Fieber	48	1 (2,1)	46	6 (13,0)	n. b.
Reaktion an der Injektionsstelle	48	8 (16,7)	46	0	n. b.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48	7 (14,6)	46	2 (4,3)	n. b.
Chronische Nierenerkrankung	48	5 (10,4)	46	0	n. b.



- ¹ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.
² Umfasst UE mit Schweregrad „schwer“ und fehlender Angabe des Schweregrads.
³ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angaben aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar.
⁴ Abweichende Angaben in Modul 4 des Dossiers: Es wird angegeben, dass keine Person aufgrund von UE die Studie abbrach.
⁵ MedDRA Version 21.0.
⁶ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angaben aus Modul 4 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers.
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑ ↑	Vorteil bei akuten Porphyrie-Attacken, Vorteil im Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 1 000 bis 1 700 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Givlaari (Wirkstoff: Givosiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2020):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_de.pdf
 Die Behandlung mit Givosiran darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer akuten hepatischen Porphyrie verfügen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab 12 Jahren mit einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Givosiran	621 350,04 € – 1 242 700,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Oktober 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Givosiran ist zur Behandlung der einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. April 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Givosiraneingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 8. September 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Givosiran
- **Handelsname:** Givlaari®
- **Therapeutisches Gebiet:** Akute hepatische Porphyrie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alnylam Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-536)

Modul 1

(PDF 350,40 kB)

Modul 2

(PDF 456,10 kB)

Modul 3

(PDF 889,29 kB)

Modul 4

(PDF 21,37 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2020 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/546/>

15.07.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1.74 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 195.47 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2020
 - Mündliche Anhörung: 24.08.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.08.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Givosiran - 2020-04-15-D-536*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.08.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.08.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, \geq 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundes-
Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.08.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Givosiran**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alnylam Germany GmbH	05.08.2020
Prof Tacke, Charité – Universitätsmedizin Berlin	30.07.2020
Prof. Stölzel, Klinikum Chemnitz gGmbH	03.08.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa	05.08.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. - BPI	05.08.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alnylam Germany GmbH						
Baumann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bubendorfer-Vorwerk, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Schönhart, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmeil, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof Tacke, Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Tacke, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Prof. Stölzel, Klinikum Chemnitz gGmbH						
Stölzel, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. - BPI						
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Templin, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH

Datum	05.08.2020
Stellungnahme zu	Givosiran (Givlaari®)
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. Maximilianstraße 35a 80539 München Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Givosiran (Givlaari®) gemäß § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2020 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht. Da es sich bei Givosiran um ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden (<i>Orphan Drug</i>) handelt, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung, die von der EU-Kommission am 02.03.2020 erteilt wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V als belegt. Demnach wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Givosiran „zur Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ auf Basis der Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) (1) bewertet.</p> <p>Die AHP ist eine sehr seltene Erkrankung, bei der die hepatische Häm-Synthese genetisch bedingt gestört ist. Die Erkrankung geht mit schwerwiegenden Symptomen einher, die sich insbesondere anhand von akuten Krankheitsattacken äußern und dabei potenziell lebensbedrohlich verlaufen können. Das Hauptsymptom der AHP, der krankheitsbedingte Schmerz, äußert sich in besonders intensiver Form während akuter Attacken, die regelhaft Hospitalisierungen oder Behandlungen der Patienten in der Notaufnahme erfordern, manifestiert sich jedoch auch als chronisches Symptom. Da die Patienten stark unter ihren krankheitsbedingten Symptomen leiden, sind ihr allgemeiner Gesundheitszustand sowie ihre körperliche und mentale Funktionalität stark beeinträchtigt. Dies wiederum beeinflusst die Lebensqualität der AHP-Patienten.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Demnach bleibt vielen AHP-Patienten eine normale Lebensführung verwehrt.</p> <p>Givosiran besteht aus synthetischen, kurzen RNA-Abschnitten (<i>small interfering RNA</i>, siRNA), die über den natürlichen Mechanismus der RNA-Interferenz die enzymatische Häm-Synthese in der Leber herunterregulieren. Dabei wird die Akkumulation von Häm-Intermediaten, deren Akkumulation als Ursache für die Krankheitssymptomatik gilt, stark vermindert. Givosiran stellt im Anwendungsgebiet der seltenen AHP eine kausal wirkende, medikamentöse Therapieoption zur Vermeidung akuter Attacken und somit zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität der AHP-Patienten dar.</p> <p>Im Rahmen der doppel-blinden (DB) Phase der ENVISION-Studie konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung durch die Behandlung mit Givosiran die Rate an akuten Attacken signifikant reduziert werden kann. Einhergehend hiermit wurde eine Verbesserung der krankheitsbedingten Schmerzen, insbesondere intensiver Schmerzen, nachgewiesen. Diese positiven Behandlungseffekte von Givosiran führten nachweislich zum einen dazu, dass im Gegensatz zum Kontrollarm die Studienteilnehmer des Givosiran-Arms ihren globalen Zustand sowie ihre körperliche Funktionalität als eindeutig verbessert eingestuft haben. Zum anderen haben die doppelt-verblindeten Studienteilnehmer des Givosiran-Arms folglich ihre Lebensqualität, insbesondere ihre alltäglichen und sozialen Aktivitäten, als klar verbessert empfunden. Insgesamt hatten die Studienteilnehmer unter Givosiran häufig den Eindruck, durch die Behandlung wieder ein normales Leben führen zu können. Demgegenüber zeigte sich hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen kein Nachteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Placebo-basierten Kontrollbehandlung.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch der G-BA kommt in der Nutzenbewertung von Givosiran zusammenfassend zu dem Schluss, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung die Behandlung mit dem Arzneimittel einen positiven Effekt bezüglich der Morbidität, insbesondere in Bezug auf die Reduzierung der AHP-bedingten Attacken, sowie bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität hat (2). Des Weiteren bestätigt der G-BA, dass bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) das Sicherheitsprofil von Givosiran im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrollbehandlung nicht signifikant unterschiedlich ist (2).</p> <p>Die Alnylam Germany GmbH (im Folgenden Alnylam genannt) stimmt der Bewertung des G-BA in der Mehrzahl der in die Bewertung eingeflossenen Aspekte zu, möchte dennoch zu verschiedenen spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Givosiran Stellung beziehen.</p> <p><u>Übersicht der spezifischen Aspekte in der Nutzenbewertung des G-BA, zu denen Alnylam Stellung beziehen möchte:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1 Studiendesign und Studienpopulation<ol style="list-style-type: none">1.1 Verzerrungspotenzial der ENVISION-Studie1.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Givosiran1.3 Informationen zum Protokoll-Amendment 41.4 Anzahl Patienten bei Einführung der jeweiligen Protokoll-Amendments1.5 Anzahl Patienten aus Deutschland in der ENVISION-Studie1.6 Angaben zur Aufnahme des ersten Patienten in der Studie	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2 Auswahl der Messinstrumente und Erhebung der Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none">2.1 <i>Patient Porphyria Experience Questionnaire</i> (PPEQ) als indikationsspezifisches Instrument zur Erhebung der Lebensqualität von AHP-Patienten2.2 Einträge zu Attacken und Symptomen im elektronischen Tagebuch (<i>eDiary</i>)2.3 Auswahl der Instrumente zur Erhebung der Symptome Schmerzen, Erschöpfung und Übelkeit2.4 Auswertung der <i>Physical Component Scale</i> (PCS) des Lebensqualitätsfragebogens <i>Short Form-12</i> (SF-12) als präspezifizierter Endpunkt2.5 Manual des SF-12v2 <p>3 Auswertung und Ergebnisse der ENVISION-Daten</p> <ul style="list-style-type: none">3.1 Ergebnisse der PCS und <i>Mental Component Scale</i> (MCS) des SF-12, inkl. Responderanalysen3.2 Post-hoc durchgeführte Schmerz-bezogene Auswertung der Attacken sowie post-hoc Auswertung von Tagen mit starken Symptomen3.3 <i>Baseline</i>-Werte der Symptomendpunkte3.4 Responderanalysen des <i>Patient Global Impression of Chance</i> (PGIC)3.5 Methodik zur Auswertung der <i>Time-To-Event</i> (TTE-)Analysen3.6 Methodik Auswertung der <i>Rate Ratios</i>3.7 Weitere Informationen zum Umgang mit fehlenden SF-12 Daten	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3.8 Hintergrundinformation zur Normalverteilung der Symptomwerte</p> <p>4 Erste Ergebnisse der laufenden <i>Open-Label</i>-Extensionsphase (OLE-Phase) der ENVISION-Studie (12-Monate OLE-Daten bzw. 18-Monate insgesamt für DB- und OLE-Phase) zur Erhebung von Langzeitdaten</p> <p>Zudem hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) mit der Bewertung der Patientenzahlen und der Therapiekosten von Patisiran gem. § 35a SGB V beauftragt (3).</p> <p>Zu dieser Bewertung nimmt die Firma Alnylam zu folgenden Aspekten Stellung:</p> <p>5 Herleitung der Zielpopulation von Givosiran</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Anylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Studiendesign und Studienpopulation		
1.1 Verzerrungspotenzial der ENVISION-Studie		
Abschnitt 2.5; S. 42 Tabelle 8	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als unklar eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme Anylam: Der G-BA stuft das Verzerrungspotenzial der DB-Phase der ENVISION-Studie als unklar ein. Anhand der Tabelle 8 in Abschnitt 2.5 der Nutzenbewertung und der dazu gehörigen Fußnoten begründet der G-BA dies wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ist unklar, da die Randomisierungsmethode nicht eindeutig beschrieben ist. b. Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals ist unklar, da <ul style="list-style-type: none"> - es möglich ist, dass die Verblindung bei Eintreten von Therapiemodifikationen und zusätzlichen Untersuchungen nicht aufrechterhalten werden konnte. 	<p>Mit der Studie ENVISION (ALN-AS1-003) liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation akute hepatische Porphyrie eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studienphase mit einem Behandlungszeitraum vom 6 Monaten vor.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene trotz einiger Unsicherheiten als niedrig eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist unklar, wie häufig diese in den Studienarmen auftraten</p> <ul style="list-style-type: none">- bei insgesamt 4 Studienteilnehmern 17-mal Studieninterventionen unverblindet verabreicht wurden und nicht bekannt ist, in welchen Studienarmen sich diese befanden. <p>Alnylam bezieht zu diesen Punkten wie folgt Stellung:</p> <p>a. Die Randomisierung zu den Behandlungsarmen der ENVISION-Studie erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des AHP-Subtyps [Akute Intermittierende Porphyrie (AIP) mit Mutation im Hydroxymethybilan-Synthase (HMBS)-Gen vs. andere [Hereditäre Koproporphyrinurie (HCP), Porphyria variegata (PV), ALAD-Mangel-Porphyrinurie (ADP), jegliche AHP ohne identifizierte Mutation in einem Gen der Porphyrin-Synthese]. Alle Studienteilnehmer mit AIP wurden weiter stratifiziert nach Hämin-Prophylaxe vor <i>Screening</i> (ja vs. nein) und nach vorheriger annualisierter Attackenrate (niedrig vs. hoch). Die Definition der Kategorien entspricht der Beschreibung der Stratifizierungsfaktoren im Dossier. Eine Randomisierungsliste wurde für die 5 Strata basierend auf den 3 Stratifizierungsfaktoren (AHP Subtyp, vorherige Hämin-Prophylaxe, vorherige AAR) wie folgt vorbereitet:</p> <ul style="list-style-type: none">- AIP mit genetischem Nachweis einer Mutation im HMBS-Gen, vorherige Hämin-Prophylaxe, niedrige AAR (<7 Attacken <i>pro anno</i> (p. a.))	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- AIP mit genetischem Nachweis einer Mutation im HMBS-Gen, vorherige Hämin-Prophylaxe, hohe AAR (≥ 7 Attacken p. a.)- AIP mit genetischem Nachweis einer Mutation im HMBS-Gen, keine vorherige Hämin-Prophylaxe, niedrige AAR (< 7 Attacken p. a.)- AIP mit genetischem Nachweis einer Mutation im HMBS-Gen, keine vorherige Hämin-Prophylaxe, hohe AAR (≥ 7 Attacken p. a.)- HCP, VP, ADP oder AHP ohne identifizierte Mutation in einem Gen der Porphyrin-Synthese <p>Die 1:1-Allokation (Givosiran:Placebo) wurde dabei unter Berücksichtigung der 5 Kombinationen der Stratifizierungsfaktoren beibehalten. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen, externen Statistiker vor dem <i>Screening</i> des ersten Studienteilnehmers mittels SAS[®] PROC PLAN (v9.3) über Blockzuteilung generiert. Der Randomisierungsplan mit entsprechenden Informationen ist der Stellungnahme beigefügt (4).</p> <p>Insgesamt stellt Alnylam hiermit klar, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde.</p> <p>b. Der G-BA schätzt die Verblindung bzw. die Aufrechterhaltung der Verblindung von Studienteilnehmern und Studienpersonal als unklar ein.</p>	<p>Das Verzerrungspotenzial der Studie wird endpunktübergreifend auf Studienebene trotz einiger Unsicherheiten als niedrig eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als maßgebliche Gründe gibt der G-BA hierbei an, dass es möglich sei, dass „<i>zahlreiche Kriterien für Therapiemodifikationen, das Aussetzen der Therapie und erweiterte Untersuchungen in Abhängigkeit von Laborparametern</i>“ beschrieben sind und dass „<i>die Verblindung bei Eintreten der Therapiemodifikationen und zusätzlichen Untersuchungen nicht vollständig aufrechterhalten werden konnte</i>“ (Nutzenbewertung S.42). Zu diesen Aspekten bezieht Alnylam wie folgt Stellung:</p> <p>Gemäß Studienprotokoll wurden alle Studienteilnehmer vor Behandlung mit der Studienmedikation in der DB-Phase engmaschig bezüglich der Veränderung ihrer Leberfunktion überprüft. Diese präspezifizierten Untersuchungen umfassten u. a. die Überprüfung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyltransferase (GGT), Bilirubin, Lipase und Amylase (5). Die Überprüfung dieser Werte galt somit für die Teilnehmer beider Studienarme gleichsam und stellte keine „<i>erweiterten Untersuchungen</i>“ dar.</p> <p>In Abhängigkeit des Auftretens bestimmter Ereignisse, die im Rahmen dieser monatlichen Untersuchungen aufgefallen sind und potenziell in beiden Studienarmen auftreten konnten, wurden gemäß klar präspezifizierten Kriterien weitere Untersuchungen sowie weitere Behandlungsmaßnahmen eingeleitet. Diese sind im Studienprotokoll im Abschnitt 6.2.3 zu finden.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach werden Entscheidungen zu weiteren Untersuchungen, Behandlungsmodifikationen, Behandlungsunterbrechungen und/oder permanenten Behandlungsabbrüchen auf Basis der ALT-Werte (Abschnitt 6.2.3.1), der Lipase- und Amylase-Werte (Abschnitt 6.2.3.1) und beim Auftreten anaphylaktischer Reaktionen gemacht (Abschnitt 6.2.3.3). Somit war die protokollkonforme Entscheidung zu weiteren Untersuchungen und möglichen Behandlungsmodifikationen im Wesentlichen von drei Laborparametern (ALT-/ Lipase-/ Amylase-Werte) und dem Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion abhängig.</p> <p>Wenn die Studienteilnehmer bei der monatlichen Untersuchung keine der präspezifizierten Punkte aufwiesen, wurden lediglich die monatlichen Untersuchungen, der sich alle Studienteilnehmer unterziehen mussten, durchgeführt. Daher konnten nur die Untersuchungen, die aufgrund der präspezifizierten Kriterien über die monatlichen Untersuchungen hinaus gingen, sowie die möglichen darauffolgenden Behandlungsmodifikationen zu einer potenziellen Entblindung der Studienteilnehmer führen.</p> <p>Eine Übersicht der Anzahl an Studienteilnehmern mit protokollkonformen zusätzlichen Untersuchungen und daraus resultierender möglicher Behandlungsmodifikation wie Dosisreduktion, Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsabbruch ist in Tabelle 1 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Hierbei wird deutlich, dass insgesamt 6 Studienteilnehmer im Givosiran-Arm aufgrund erhöhter ALT-Werte sowie 3 Studienteilnehmer im Kontrollarm aufgrund erhöhter ALT- bzw. Lipasewerte weitere Untersuchungen benötigten. Bei 2 der 6 Studienteilnehmer mit weiteren Untersuchungen im Givosiran-Arm musste die Behandlung aufgrund der ALT-Erhöhung protokollkonform unterbrochen (Patient 261-3005) bzw. permanent abgebrochen (Patient 101-3001) werden. Kein Studienteilnehmer hatte eine Behandlungsmodifikation im Sinne einer Dosisreduktion in der DB-Phase erhalten.</p> <p><i>Tabelle 1: Übersicht der Studienteilnehmer mit Therapiemodifikationen, Behandlungsunterbrechungen, zusätzlichen Untersuchungen, Behandlungsabbruch und/oder unverblindeter Verabreichung der Studienmedikation</i></p> <table border="1" data-bbox="291 1018 1164 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th>Givosira n n/N (%)</th> <th>Placebo n/N (%)</th> <th>Gesamt n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienteilnehmer mit zusätzlichen Untersuchungen^a</td> <td>6/48 (12,5)^e</td> <td>3/46 (6,5)^e</td> <td>9/94 (9,6)</td> </tr> <tr> <td>Studienteilnehmer mit Dosisreduktion als Behandlungsmodifikationen^b</td> <td>0/48 (0)</td> <td>0/48 (0)</td> <td>0/94 (0)</td> </tr> </tbody> </table>		Givosira n n/N (%)	Placebo n/N (%)	Gesamt n/N (%)	Studienteilnehmer mit zusätzlichen Untersuchungen ^a	6/48 (12,5) ^e	3/46 (6,5) ^e	9/94 (9,6)	Studienteilnehmer mit Dosisreduktion als Behandlungsmodifikationen ^b	0/48 (0)	0/48 (0)	0/94 (0)	
	Givosira n n/N (%)	Placebo n/N (%)	Gesamt n/N (%)											
Studienteilnehmer mit zusätzlichen Untersuchungen ^a	6/48 (12,5) ^e	3/46 (6,5) ^e	9/94 (9,6)											
Studienteilnehmer mit Dosisreduktion als Behandlungsmodifikationen ^b	0/48 (0)	0/48 (0)	0/94 (0)											

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienteilnehmer mit Behandlungsunterbrechungen ^b	1/48 (2,1) ^f	0/46 (0)	1/94 (1,1)
	Studienteilnehmer mit Behandlungsabbruch ^b	1/48 (2,1)	0/46 (0)	1/94 (1,1)
	Studienteilnehmer, denen die Studienmedikation unverblindet verabreicht wurde ^c	2/48 (4,2)	2/46 (4,3)	4/94 (4,3)
	Studienteilnehmer mit min. einem der oben genannten Ereignisse	8/48 (16,7%)	5/46 (10,9)	13/94 (13,8)
	<p>a. Präspezifizierte zusätzliche Untersuchungen aufgrund erhöhter Laborwerte oder anaphylaktischer Reaktionen wie im Studienprotokoll beschrieben (siehe Abschnitt 6.2.3 im Studienprotokoll zu den entsprechenden Kriterien) (5).</p> <p>b. Die präspezifizierten Kriterien zur Behandlungsmodifikation, Behandlungsunterbrechung und zum permanenten Behandlungsabbruch sind in Abschnitt 6.2.3 im Studienprotokoll beschrieben (5).</p> <p>c. Studienteilnehmer, welche die Studienmedikation unverblindet verabreicht bekommen haben, wurden als wesentliche Protokollverletzter berichtet (6).</p>			

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d. Eine Auflistung der Studienteilnehmer, die protokollkonform aufgrund erhöhter ALT-, Lipase oder Amylase-Werte eine Behandlungsmodifikation erhalten haben, die Behandlung unterbrochen haben oder die Behandlung permanent abgebrochen haben, liegt der Stellungnahme bei (6, 7).</p> <p>e. In den Studienarmen sind folgende Ereignisse aufgetreten, die protokollkonform weitere Untersuchungen erforderten: ALT-Erhöhung: Givosiran 6/48 (12,5%) vs. Placebo 3/46 (6,5%), Lipase-Erhöhung: Givosiran 0/48 (0%) vs. Placebo 2/46 (4,3%); Amylase-Erhöhung: Givosiran 0/48 (0%) vs. Placebo 0/0 (0%), Anaphylaktische Reaktion: Givosiran 0/48 (0%) vs. Placebo 0/0 (0%) (7).</p> <p>f. Patient 261-3005 hat aufgrund erhöhter ALT-Werte (> 5x ULN) protokollkonform zwei Verabreichungen von Givosiran nicht erhalten (6, 7).</p> <p>g. Patient 101-3001 hat aufgrund erhöhter ALT-Werte (> 8x ULN) protokollkonform die Behandlung permanent abgebrochen (6, 7) .</p> <p>Zudem merkt der G-BA an, dass von wesentlichen Protokollverletzungen 4 Studienteilnehmer betroffen waren, denen die Studienmedikation unverblindet verabreicht wurde. Der G-BA merkt weiter an, dass keine Darstellung zur Verteilung dieser Studienteilnehmer auf die Studienarme erfolgt. Hierauf ist zu antworten, dass sich zwei der vier Studienteilnehmer im Kontrollarm, die anderen zwei Studienteilnehmer im Givosiran-Arm befanden (6).</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt lässt sich Folgendes festhalten: Ereignisse, die gemäß der präspezifizierten Kriterien im Protokoll zu weiteren Untersuchungen geführt und somit - aufgrund daraus folgender Behandlungsentscheidungen - Rückschlüsse auf die zugeteilte Behandlung möglich gemacht haben könnten, sind in beiden Studienarmen aufgetreten und waren nicht wesentlich unterschiedlich verteilt.</p> <p>Zudem war auch die Verteilung der Studienteilnehmer, die unverblindete Studienmedikationen erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen gleichverteilt.</p> <p>Zusammengefasst betrug der Anteil aller Studienteilnehmer, bei denen aufgrund der oben beschriebenen Ereignisse das Potenzial einer Entblindung erhöht war, 13,8%. In beiden Studienarmen traten diese seltenen und zwischen den Behandlungsarmen ähnlich verteilten Ereignisse bei weniger als 20% der Studienteilnehmer auf, sodass eine maßgebliche Verzerrung auf Studienebene hierdurch auszuschließen ist.</p> <p>Da die Randomisierungssequenz wie vorab definiert adäquat erzeugt wurde und der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen aufgrund präspezifizierter Ereignisse oder unverblindeter Verabreichung der Studienmedikation und folglich möglicher Entblindung mit insgesamt 13,8% gering war, kann das</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als niedrig bewertet werden. Zusammenfassung: Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Punkte bewertet Alnylam abschließend das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“.	Das Verzerrungspotenzial der Studie ENVISION (ALN-AS1-003) wird endpunktübergreifend auf Studienebene trotz einiger Unsicherheiten als niedrig eingeschätzt.
1.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Givosiran		
S. 63, Abschnitt 4.1	G-BA Nutzenbewertung: <i>„Die vorliegende Studie ENVISION rekrutierte Studienteilnehmende ab 12 Jahren, wobei jedoch keine Person unter 19 Jahren tatsächlich in die Studie eingeschlossen wurde. Daher liegen lediglich für die erwachsene Zulassungspopulation Daten vor. Die Studienteilnahme war darüber hinaus eingeschränkt auf Personen, die zwei Porphyrie-Attacken (verbunden mit Krankenhausaufenthalt, Notfallbehandlung oder Behandlung mit Hämin i. v. zu Hause) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Studienteilnahme erlitten. Es ist unklar, inwiefern diese Einschränkung repräsentativ für die Zulassungspopulation aller AHP-Erkrankten ist. Nur in begrenztem Umfang liefert die Studie zudem Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patientinnen und Patienten mit den AHP-Subtypen Hereditäre Koproporphyrinurie (HCP), Porphyria variegata (PV) und ALAD-Mangel-Porphyrinurie (ADP).“</i>	Das Verzerrungspotenzial der Studie ENVISION wird endpunktübergreifend auf Studienebene trotz einiger Unsicherheiten als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene ist die Ergebnissicherheit insgesamt aufgrund der geringen Studiengröße und bei den Endpunkten Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit aufgrund der Ermittlung der Baseline-Werte eingeschränkt. Weitere Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Studienergebnisse bestehen aufgrund des Umstandes, dass keine Patienten zwischen 12 und 18 Jahren und nur sehr wenige Patienten mit seltenen AHP-Formen in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>In seiner Nutzenbewertung geht der G-BA auf Diskrepanzen bezüglich der Studienpopulation und der Zulassungspopulation von Givosiran ein. Dabei werden folgende Aspekte angemerkt:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Das Fehlen von Daten zu jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren)b. Die Datenlage zu Patienten mit anderen AHP-Formen als der AIPc. Die Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit rekurrenten Attacken <p>Auf diese Aspekte geht Alnylam im Folgenden näher ein.</p> <p>Zu a.) Das Fehlen von Daten zu jugendlichen Patienten ab 12 Jahren in der ENVISION-Studie ist nicht dem Studiendesign der Studie geschuldet, da gemäß den Einschlusskriterien AHP-Patienten ab 12 Jahren an der Studie teilnehmen konnten (5, 7). Literaturangaben bestätigen, dass die Symptome der AHP mehrheitlich bei Patienten in der zweiten bis vierten Lebensdekade auftreten, sodass die meisten Patienten erst im Erwachsenenalter Symptome erfahren (8-11). Das Fehlen dieser Patienten in der Studie ist daher als Ausdruck der Altersverteilung der Erkrankung zu sehen. Im Zulassungsprozess von Givosiran wurde seitens der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) ebenfalls darauf hingewiesen, dass die</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prävalenz einer AHP bei Kindern und Jugendlichen geringer ist als bei Erwachsenen (12). Die EMA hat dem Design der ENVISION-Studie bezüglich des Einschlusses ab 12 Jahren zugestimmt, da die Altersgruppe von 12-18 Jahren das seltene Patientenkollektiv post-pubertierender AHP-Patienten abdecken könnte (12).</p> <p>Da trotz dieser Einschlusskriterien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in dieser Altersgruppe keine Patienten zwischen 12 und 18 Jahren an der ENVISION-Studie teilnahmen, wurde die Übertragbarkeit der ENVISION-Daten sowie der pharmakologischen Eigenschaften von Givosiran auf die jugendlichen Patienten von der EMA bewertet. Die Zulassungsbehörde kam zu dem Schluss, dass die Evidenz auf jugendliche AHP-Patienten übertragbar sei und sah somit die Ausweitung des Anwendungsgebietes von Givosiran auf Patienten ab 12 Jahren als gerechtfertigt an.</p> <p>Zu b.) Akute hepatische Porphyrien gehen auf Mutationen in den Genen für 4 Enzyme der Häm-Biosynthese zurück. Die AHP-Subtypen unterscheiden sich danach, welches der unterschiedlichen Enzyme der 8-stufigen Häm-Synthese einen Defekt aufweist. Alle Enzymdefekte der 4 AHP-Subformen führen jedoch zu einer gestörten Häm-Synthese und somit zur Anhäufung der toxischen Metabolite Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG), wodurch die ALA-Synthase 1 (ALAS1), das erste Enzym der Häm-Synthese, induziert wird (13). Daher ist der Pathomechanismus der</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlich prävalenten AHP-Subtypen insgesamt vergleichbar, weshalb die unterschiedlichen AHP-Subtypen auch gleich behandelt werden (8, 13). Der Wirkmechanismus von Givosiran beruht in der Runterregulierung der ALAS1-Aktivität durch RNA-Interferenz. Daher zielt Givosiran auf den übergeordneten, gemeinsamen Pathomechanismus aller 4 AHP-Subtypen ab.</p> <p>Die EMA sah es als hinreichend begründet an, die Zulassung von Givosiran auf alle Formen der AHP zu übertragen.</p> <p>Die AIP, welche durch den Defekt der Phosphobilinogen (PBG)-Deaminase hervorgerufen wird, ist der häufigste Subtyp der vier AHP-Subtypen (8, 14, 15). Gemäß der Literatur waren in Deutschland zwischen 1965 und 2017 mehr als 80 % der AHP-Patienten von einer AIP betroffen (13). Die anderen AHP-Subtypen [HCP, PV, ADP], insbesondere die HCP und ADP, sind sehr selten (13). Dies spiegelt sich auch in der Studienpopulation der ENVISION wider: die Mehrheit der Studienteilnehmer (89/94) war von einer AIP betroffen. Patienten mit den anderen AHP-Subformen, die ebenfalls anhand der Einschlusskriterien an der Studie teilnehmen konnten, waren höchstwahrscheinlich aufgrund ihrer Seltenheit weniger vertreten (5/94).</p> <p>Zu c.) Die AHP ist in Bezug auf die Symptomausprägung eine sehr heterogene Erkrankung (8, 13, 15). Einige Betroffene sind asymptomatische Merkmalsträger und bleiben in der Regel unentdeckt, es sei denn, sie werden aufgrund symptomatischer Fälle</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Familie genetisch getestet (16, 17). Andere wiederum haben Symptome einer AHP, insbesondere akute Attacken, bereits erlebt, welche jedoch sporadisch vereinzelt aufgetreten sind und den Alltag dieser AHP-Patienten nicht maßgeblich beeinflussen, weshalb diese Patienten entweder gar nicht oder lediglich beim Auftreten akuter Symptome behandelt werden.</p> <p>AHP-Patienten, die regelmäßig bezüglich ihrer AHP-Symptome behandelt werden müssen, sind insbesondere jene mit regelmäßig wiederkehrenden Attacken (15). Diese Patienten leiden massiv unter den wiederkehrenden Attacken sowie den dadurch bedingten Krankheitssymptomen, insbesondere chronischen Schmerzen, sodass ihnen ein normaler Alltag häufig verwehrt ist (9, 10, 18, 19).</p> <p>Wegen des schwerwiegenden Krankheitsverlaufes, der durch die rekurrenten AHP-Attacken gekennzeichnet ist und sich zwischen den Attacken anhand chronischer Symptome manifestiert, besteht bei diesen Patienten ein fortwährender Behandlungsbedarf (10, 19, 20). Da aber aktuell Behandlungsoptionen fehlen, welche langfristig die ALA- und PBG-Spiegel senken und somit dem Auftreten von akuten Attacken entgegenwirken, können diese AHP-Patienten nur reaktiv nach Auftreten der belastenden Symptome behandelt werden. Daher entspricht diese Patientenpopulation, also Patienten mit wiederkehrenden AHP-Attacken, mehrheitlich der Population von AHP-Patienten, die für eine Behandlung mit Givosiran in Frage kommt. Dies deckt sich mit der Studienpopulation</p>	

Stellungnehmer: Alynlam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der ENVISION-Studie, die anhand der Einschlusskriterien ebenfalls unter wiederkehrenden Attacken litten und deren Lebenssituation durch die Erkrankung klar beeinträchtigt war.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Die AHP ist bezüglich ihrer genetischen Ausprägungen und den daraus resultierenden Subformen, ihrer Geschlechts- und Altersverteilung sowie ihrer Symptomausprägung, insbesondere bezüglich des Auftretens rezidivierender Attacken, sehr heterogen. Obwohl besonders bei Patienten mit häufig wiederkehrenden Attacken ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, ist der pathophysiologische Mechanismus der Erkrankung allen symptomatischen AHP-Patienten gemein: aufgrund der Enzymdefekte ist die Häm-Synthese in der Leber gestört, wodurch die ALAS1 induziert wird und sich ALA und PBG akkumulieren, was zu belastenden Krankheitssymptomen, insbesondere akuten Attacken, führt (8, 13). Folglich wird bei allen Patienten der gleiche Behandlungsansatz verfolgt, der neben der symptomorientierten Therapie im Wesentlichen die Vermeidung von Triggerfaktoren zur Entstehung von akuten Attacken und in der Akutsituation das Absenken der ALA- und PBG-Spiegel durch die kurzfristige Herunterregulation der ALAS1-Aktivität vorsieht (8, 13).</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Medikamente zur langfristigen Behandlung der Krankheitsursache aller AHP-Patienten, im Sinne einer langfristigen Herunterregulierung der ALAS1-Aktivität, fehlten bis zur Zulassung von Givosiran. Die monatliche Behandlung mit Givosiran wirkt durch den Mechanismus der RNA-Interferenz der Aktivität der ALAS1, welche bei allen symptomatischen AHP-Patienten durch die defekte Häm-Synthese induziert ist, langanhaltend entgegen.</p> <p>Folglich können mit Givosiran prinzipiell alle symptomatischen AHP-Patienten behandelt werden, indem durch die langfristige ALAS1-Regulation die Häm-Synthese dauerhaft vermindert wird. Daher sah es die EMA letztlich als hinreichend begründet an, auf Basis der Zulassungsstudie ENVISION die Zulassung von Givosiran zur Behandlung aller AHP-Patienten ab 12 Jahren zu erteilen.</p>	
1.3 Informationen zum Protokoll-Amendment 4		
S. 16, Zeile 3ff	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Zudem fehlt eine Zusammenfassung der Änderungen aus dem letzten Amendment (Amendment 4: 28. Mai 2019) für das finale Studienprotokoll.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>Eine Zusammenfassung der Änderungen, die durch die Einführung des Amendment 4 eingeführt wurden, ist der Stellungnahme beigefügt (21).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.4 Anzahl Patienten bei Einführung der jeweiligen Protokoll-Amendments		
S. 16, Zeile 1ff	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>„Der pU macht keine Angaben, wie viele Studienteilnehmende sich zu den jeweiligen Zeitpunkten der Protokolländerungen bereits in der Studie befanden und damit von den Änderungen betroffen waren.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>Unter der ersten Version des Studienprotokolls, das am 06.09.2017 in Kraft getreten ist, wurden bereits 84/94 (83%) der Studienteilnehmer rekrutiert [Givosiran: 43/48; Placebo: 41/46]. Unter dem globalen Amendment 1, das am 04.05.2018 in Kraft trat, sind weitere zehn Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen worden [Givosiran: 48/48; Placebo: 46/46]. Somit war die Rekrutierung der Studienteilnehmer mit der Gültigkeit von Amendment 1 abgeschlossen. Nähere Informationen hierzu liegen der Stellungnahme bei (22).</p> <p>Ebenfalls sind der Stellungnahme nähere Informationen beigefügt, zu welchem Zeitpunkt in der Studie die einzelnen Patienten ihre erste Studienmedikation erhalten haben (22).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.5 Anzahl Patienten aus Deutschland in der ENVISION-Studie		
S. 63 Zeile 18f	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„An der ENVISION-Studie nahmen auch Patientinnen und Patienten aus Deutschland teil, wobei die Anzahl aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich ist.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Insgesamt nahmen 7 deutsche Patienten aus zwei Fachzentren (5 in Chemnitz und 2 in München) an der ENVISION-Studie teil. Davon waren vier Patienten im Givosiran-Arm und drei Patienten im Kontrollarm. Nähere Informationen zur Herkunft der Patienten und zur Verteilung dieser auf die Behandlungsarme ist der Tabelle 14.1.2.1 des Studienberichtes zu entnehmen (7).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
1.6 Angaben zur Aufnahme des ersten Patienten in der ENVISION-Studie		
S. 13, Fußnote 2 der Tabelle 2	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Der Studienbeginn wird auf den 07.12.2017 datiert. Es wird davon ausgegangen, dass hierunter der Einschluss der/des ersten Patientin/Patienten zu verstehen ist.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Alnylam bestätigt, dass am 07.12.2017 der erste Patient mit der Studienmedikation behandelt wurde.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der erste <i>Screening</i> -Tag des Patienten war der 16.11.2017.	
2. Auswahl der Messinstrumente und Erhebung der Endpunkte		
2.1 PPEQ als indikationsspezifisches Instrument zur Erhebung der Lebensqualität von AHP-Patienten		
S. 63 Zeile 16ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Damit ist unklar, ob der PPEQ valide Aussagen zum komplexen Konstrukt der Lebensqualität in der Nutzenbewertung zulässt. Die Ergebnisse werden daher nicht herangezogen.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Zur Bewertung der indikationsspezifischen Lebensqualität von AHP-Patienten fehlen für das Anwendungsgebiet spezifische Messinstrumente. Das Fehlen von AHP-spezifischen Instrumenten ist höchst wahrscheinlich durch die Seltenheit der Erkrankung zu erklären, weshalb diese bislang noch nicht entwickelt wurden.</p> <p>Obwohl bekannt ist, dass die AHP insbesondere bei Patienten mit rekurrenten AHP-Attacken zu starken Einschränkungen der Lebensqualität führen kann, wurden bislang nur wenige Studien zur Lebensqualität von AHP-Patienten durchgeführt (23-26). In diesen Studien wurden indikationsübergreifende Messinstrumente wie der <i>EuroQoL Questionnaire 5 Dimensions</i> (EQ-5D) oder der SF-36 (und dessen PCS und MCS) verwendet.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anzumerken ist, dass vom Letzteren die Kurzversion (SF-12) und vom EQ-5D die visuelle Analogskala (VAS) ebenfalls in der ENVISION-Studie verwendet wurden (7). Insgesamt ist dennoch festzustellen, dass obwohl die Erkrankung insbesondere bei Patienten mit rekurrenten Attacken mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht, wenig Studien zur Veränderung der Lebensqualität von AHP-Patienten vorliegen und dabei AHP-spezifische Messinstrumente fehlen.</p> <p>Daher hat Alnylam im Rahmen der ENVISION-Studie mit dem PPEQ einen Fragebogen erstellt, anhand dessen die Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität der AHP-Patienten gemessen werden können. Bei der Entwicklung des PPEQ wurden insbesondere zuvor durchgeführte Befragungen berücksichtigt, bei denen AHP-Patienten die für sie relevanten Einschränkungen und die Gründe dieser beschrieben (10, 19, 27). Mit dem von Alnylam entwickelten, indikationsspezifischen PPEQ können die Patienten selbst anhand von acht Fragen den Einfluss der Behandlung auf verschiedene körperliche und soziale Aktivitäten (Fragen 1-5) sowie ihre Erfahrung mit der Behandlung (Fragen 6-8) berichten. Auf die Fragen, wie sich ihr Zustand/ihre Zufriedenheit durch die Behandlung verbessert hat (Fragen 1-7), können die Patienten, ähnlich wie bei validen Messinstrumenten wie dem PGIC, mit „viel besser“, „geringfügig besser“, „keine Veränderung“, „geringfügig schlechter“ und „viel schlechter“ antworten.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Frage, ob die Patienten den Eindruck haben, ob die Behandlung ihnen eine Rückkehr zu einem normalen Leben ermögliche, können die Patienten mit „<i>immer</i>“, „<i>meistens</i>“, „<i>manchmal</i>“, „<i>kaum</i>“ und „<i>niemals</i>“ antworten. Angesichts dieser strukturellen Entsprechung zu bereits in vielfältigen Indikationen validierten, krankheitsunspezifischen Instrumenten zur Erhebung patientenberichteter Ergebnisse ist auch der PPEQ als geeignet anzusehen, um bei AHP-Patienten valide und relevante Aussagen zur Lebensqualität zu ermöglichen.</p> <p>Die ersten 6 Monate der ENVISION-Studie waren eine doppelverblindete, vergleichende Phase, an deren Ende die Patienten ihre Lebensqualität anhand des PPEQ bewertet haben. Durch das doppelblinde Design kann eine maßgebliche Verzerrung der Ergebnisse hinreichend ausgeschlossen werden. Um bei der Auswertung der Fragen 1-7 sicherzugehen, dass die Patienten ihren Zustand als eindeutig verbessert ansahen, wurden Responderanalysen durchgeführt, bei denen <i>Responder</i> als Patienten mit „<i>viel besserem</i>“ Zustand in die Bewertung gingen, alle anderen Patienten waren <i>Non-Responder</i>. Ähnlich wurde bei der Auswertung der Frage 8 zur Rückführung zu einem normalen Leben verfahren: Hier waren diejenigen Patienten <i>Responder</i>, welche „<i>immer</i>“ das Gefühl hatten, die Behandlung ermögliche ihnen eine Rückführung zu einem normalen Leben.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse des PPEQ zeigen konsistent anhand der Auswertung aller Fragen einen klaren, signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung. Stets durchgehend haben signifikant mehr Patienten ihren Zustand unter Givosiran als verbessert bewertet als unter der Kontrollbehandlung, welche dem aktuellen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht. Die Mehrheit der PPEQ-Ergebnisse wiesen sogar auf eine beträchtliche bis erhebliche Verbesserung durch Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung hin. Besonders deutlich wird der klare Vorteil von Givosiran auch bei der Auswertung der Frage 8 zur Rückführung zu einem normalen Leben: Verglichen mit dem Kontrollarm (4%) gaben mit etwa einem Drittel (31%) erheblich mehr Studienteilnehmer des Givosiran-Arms an, dass aus ihrer Perspektive die Behandlung ihnen „<i>immer</i>“ eine normale Lebensführung ermögliche (RR [95%-KI]: 7,75 [1,74; 34,60]; $p = 7,28 \times 10^{-4}$). Umgekehrt gab nahezu die Hälfte der Studienteilnehmer des Kontrollarms (44%) an, dass ihnen „<i>niemals</i>“ ein normales Leben möglich ist. Diese Wahrnehmung war unter den verblindeten Studienteilnehmern des Givosiran-Arms jedoch kaum vertreten (8%).</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Aus Sicht von Alnylam handelt es sich bei dem PPEQ um das erste indikationsspezifische Messinstrument, anhand dessen die AHP-Patienten selbst die Änderung ihrer Lebensqualität während der Behandlung bewerten können.</p>	<p>Es bleibt weiterhin unklar, ob der PPEQ valide Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zulässt. Die Ergebnisse werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse des PPEQ zeigten in der ENVISION-Studie die signifikanten und somit eindeutigen Vorteile der Behandlung mit Givosiran bezüglich patientenrelevanter Lebensqualitätsaspekte. Insbesondere unter Berücksichtigung des Fehlens geeigneter Alternativen zur Messung der indikationsspezifischen Lebensqualität von AHP-Patienten sollten die Ergebnisse des PPEQ bei der Nutzenbewertung von Givosiran aus Sicht von Alnylam berücksichtigt werden.	Der SF-12 (Short Form 12) wird als generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Nutzenbewertung herangezogen.
2.2 Einträge zu Attacken und Symptomen im eDiary		
u.a. S. 21 Z. 16f S. 23 Z. 37	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><u>Porphyrie-Attacken</u> „Es ist unklar, ob im elektronischen Tagebuch versäumte Einträge nachgeholt werden konnten oder ob zu den Studienvisiten bis dahin nicht gemeldete Attacken aktiv erfragt wurden.“</p> <p><u>Symptome (über die 11-Punkte NRS)</u> „Unklar ist, ob im elektronischen Tagebuch versäumte Einträge nachgeholt werden konnten.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>In der ENVISION-Studie sollten die Studienteilnehmer täglich ihre Symptome bewerten und die Ergebnisse in einem eDiary dokumentieren. Dabei war das Zeitfenster für Einträge ins eDiary von Mitternacht bis Mitternacht eines jeden Tages geöffnet.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden alle in der Studie erhobenen akuten Porphyrie-Attacken als relevant betrachtet.</p> <p>Der Endpunkt Übelkeit mittels NRS wurde über das elektronische Patiententagebuch täglich erfasst.</p> <p>Die Relevanz und Anwendbarkeit bei Patienten mit AHP konnte für den Endpunkt Übelkeit mittels NRS dargelegt werden; Informationen zu Reliabilität, Änderungssensitivität und klinischer Relevanz einer Veränderung konnten nicht identifiziert werden. Der Endpunkt erscheint für die Erfassung der Übelkeit trotz der Einschränkungen adäquat und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn das tägliche Zeitfenster überschritten war, konnten die Studienteilnehmer den Eintrag nachträglich nicht mehr durchführen. Damit wurde sichergestellt, dass die Studienteilnehmer keine retrospektiven Einträge zu den stärksten Symptomen, die sie innerhalb der letzten 24 Stunden erlebt haben, machen konnten.</p> <p>Anders war dies in Bezug auf die Dokumentation von akuten Attacken. Der „Porphyrie-Attacke“-Knopf, welcher der Dokumentation einer akuten Attacke dient und auf dem Hauptbildschirm sichtbar war, konnte auch nach dem Auftreten einer akuten Attacke angeklickt werden. Wenn innerhalb von 7 Tagen keine Porphyrie-Attacke berichtet bzw. dokumentiert wurde, wurde proaktiv vom System nach dem Auftreten akuter Attacken gefragt, um auszuschließen, dass deren Auftreten vergessen wurde zu dokumentieren.</p> <p>Darüber hinaus war das Personal in den Studienzentren instruiert, nach dem Auftreten von akuten Attacken seit der letzten Studienvsiste zu fragen.</p> <p>Nähere Angaben zur Benutzung des <i>eDiary</i> und zur Dokumentation von Attacken, Symptomen und Begleitmedikationen sind im Appendix des <i>Patient Symptom and Experience Report</i> zu finden (27).</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.3 Auswahl der Instrumente zur Erhebung der Symptome Schmerzen, Erschöpfung und Übelkeit		
S. 23 Z. 24 S. 25 Z. 27f	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><u>BPI-SF:</u> „Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU lediglich ein Item des BFI ausgewählt hat.“</p> <p><u>BFI-SF:</u> „Es bestehen die gleichen Einschränkungen wie für die Erhebung des Items 3 des BPI-SF“</p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>Das Beschwerdebild von Patienten mit AHP ist sehr heterogen. Dies liegt zum einen an der Manifestation der Symptome selbst (akute vs. chronische Symptome), zum anderen jedoch auch daran, dass akute Symptome unregelmäßig, unvorhersehbar und von der Ausprägung her sehr intensiv auftreten können.</p> <p>Um eine adäquate Symptomerhebung in der ENVISION-Studie zu gewährleisten, sollten die Symptome täglich erhoben werden. Die tägliche Erhebung der Symptome hat zum Vorteil, dass dabei patientenindividuell nachverfolgt werden kann,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wie sich chronische Symptome zwischen akuten Attacken verändern 	<p>Bei der Erhebung der Schmerzintensität durch Item 3 des BPI-SF ergibt sich eine Unsicherheit aus der Verwendung nur eines Einzelitems aus einem komplexen Fragebogen. Relevanz, Anwendbarkeit und Reliabilität des Items 3 des BPI-SF konnten für Patienten mit AHP dargelegt werden; Informationen zur Änderungssensitivität und zur klinischen Relevanz einer Veränderung konnten nicht identifiziert werden. Die Schmerzintensität zu Baseline wurde für jeden Patienten ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet, wohingegen im Verlauf der Studie der Schmerz auf Basis von Tagen ohne Attacken und mit Attacken ermittelt wurde. Diese Vorgehensweise kann zu einer Verzerrung der Schmerzintensität zu Baseline führen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. wie sich die Symptome bei plötzlichem Auftreten akuter Attacken verändern.</p> <p>Auch wenn die tägliche Symptomerhebung Vorteile bei der Symptomanalyse hat, so hat diese jedoch auch Nachteile für die Patienten. Diese müssen sie täglich ausführen, was insbesondere bei Verwendung komplexer Messinstrumente zeitaufwändig ist. Dabei kann die langfristige Verwendung zeitintensiver Messinstrumente dazu führen, dass die Studienteilnehmer ihre Messungen unterbrechen und/oder ausfallen lassen. Um dies zu vermeiden und eine engmaschige Beobachtung zu gewährleisten, ist die Verwendung von weniger zeitintensiven Methoden bei der von den Studienteilnehmern selbst durchgeführten Bewertung zu präferieren.</p> <p>In der ENVISION-Studie wurden drei Hauptsymptome der Erkrankung, Schmerz, Erschöpfung und Übelkeit, täglich von den Studienteilnehmern erhoben und bewertet. Hierbei wurden 11-Punkte- Numeric Rating Scales (NRS) gewählt. Diese stammen u. a. aus den validierten Fragebögen BPI-SF und BFI-SF. Beim BPI-SF stellt die 11-Punkte-NRS zum täglich stärksten Schmerz das Item 3 dar. Insgesamt besteht der BPI-SF aus 9 Fragen, die u. a. in weitere Items unterteilt sind. Hierzu zählt auch eine Frage zur Lokalisation der Schmerzen anhand eines Körperbildes, vier Fragen zur Schmerzintensität und eine Frage mit sieben Items zur</p>	<p>Die Erhebung der Schmerzintensität durch Item 3 des BPI-SF und der Fatigue mittels Item 3 des BFI (Brief Fatigue Inventory) wurden in der Nutzenbewertung trotz verbleibender Unsicherheiten berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schmerzbeeinträchtigung sowie die Frage nach dem Prozentsatz der Schmerzlinderung durch Analgetika.</p> <p>Die alleinige Bearbeitung aller Items des BPI-SF wäre demnach für die Patienten, auch ohne die Erhebung weiterer Symptome, sehr zeitintensiv. Ähnliches gilt für den BFI-SF.</p> <p>Daher wurde im Vorfeld der Symptomerhebung in der ENVISION-Studie ein Konzept entwickelt, das die Bewertung der Hauptsymptome der AHP bei gleichzeitig geringem Zeitaufwand für die Studienteilnehmer ermöglicht. Detaillierte Angaben hierzu sind im Patient Symptom and Experience Report zu finden (27).</p> <p>Bezüglich der Bewertung der Schmerzen wird im Patient Symptom and Experience Report in Abschnitt 8.4 verdeutlicht, dass viele Arbeiten und Expertenempfehlungen zeigen, dass eine NRS als Einzel-Item valide Ergebnisse ermöglicht, einfach in der Anwendung ist, mit guten Compliance-Raten einhergeht und auch wegen guten psychometrischen Eigenschaften und minimierten linguistischen Voraussetzungen präferiert verwendet werden sollte (27).</p> <p>Insgesamt konnte durch die Verwendung der 11-Punkte NRS in der ENVISION-Studie sichergestellt werden, dass drei der wichtigsten Symptome engmaschig erhoben und von den Studienteilnehmern bewertet werden konnten. Durch die Verwendung dieser Messinstrumente konnte aller Wahrscheinlichkeit nach eine höhere Compliance der Studienteilnehmer gewährleistet werden, was</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wiederum die Validität der patientenindividuellen Symptomveränderung verstärkt.</p> <p>Anzumerken ist auch, dass andere Punkte wie zu Stimmungsänderungen, zur Gehfähigkeit oder zur Begleitmedikation ebenfalls in der ENVISION-Studie entweder direkt (Dokumentation der Begleitmedikation via eDiary) oder mittels anderer Messinstrumente (MCS oder PCS des SF-12) erhoben wurden.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Aus Sicht von Alnylam stellt die Verwendung der in der ENVISION-Studie verwendeten 11-Punkte-NRS zur Erhebung der täglichen Symptome eine geeignete Methode dar, um eine detaillierte Analyse der AHP-Hauptsymptome bei gleichzeitig geringem Zeitaufwand und somit guter Adhärenz der Studienteilnehmer zu gewährleisten.</p>	
2.4 Auswertung der PCS des Lebensqualitätsfragebogens SF-12 als präspezifizierter Endpunkt		
S. 34 Z. 16f	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Es ist jedoch unklar, warum lediglich die Auswertung der PCS und nicht des gesamten SF-12 a priori geplant war.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>Die Auswertung der PCS war in der Studie als präspezifizierter Endpunkt gegenüber der Auswertung der MCS priorisiert worden, da davon ausgegangen wurde, dass sich eine Verbesserung innerhalb</p>	<p>Der SF-12 (Short Form 12) dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und beinhaltet damit</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der DB-Phase eher in der körperlichen Funktionalität, erhoben durch die PCS, als in der mentalen Funktionalität, erhoben durch die MCS, widerspiegelt. Grund für diese Annahme waren qualitative Recherchen und erste Erkenntnisse der EXPLORE-Studie als <i>Natural History Study</i>. Näheres hierzu ist im <i>Patient Symptom and Experience Report</i> beschrieben (27). Insgesamt ergaben die Untersuchungen, dass aufgrund physischer Einschränkungen durch akute Attacken das alltägliche Leben, die Mobilität und die körperliche Funktionalität eingeschränkt sind, was durch die PCS des SF-12 erhoben wird. Bei der Konzeptualisierung der Studie wurde davon ausgegangen, dass der Nachweis positiver körperlicher Verbesserungen durch die Reduzierung von akuten Attacken auch innerhalb von 6 Monaten - was der vergleichenden DB-Phase der ENVISION-Studie entspricht - anhand der PCS des SF-12 nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Mithilfe der MCS des SF-12 kann die klinisch relevante mentale Gesundheit und Funktionalität erhoben werden. Diese ist bei AHP-Patienten insbesondere durch die Angst vor Attacken oder durch Depressionen aufgrund andauernder Schmerzen beeinträchtigt. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass selbst bei Verbesserung der Symptomatik innerhalb der 6 Monate andauernden DB-Phase der ENVISION-Studie eindeutige Verbesserungen der mentalen Funktionalität wahrscheinlich noch nicht abschließend nachgewiesen werden können.</p>	<p>nur 12 der 36 Items, umspannt aber trotzdem (mit jeweils einem oder zwei Einzelitems) das komplette Feld der 8 Subskalen und der beiden Domänen „Physical Health“ und „Mental Health“.</p> <p>Die „Physical Component Summary (PCS)“ und „Mental Component Summary (MCS)“ können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.</p> <p>Im Beschluss werden die Gruppenunterschiede in der mittleren Veränderung (Mittelwertsdifferenzen) dargestellt.</p> <p>Der SF-12 wird als hinreichend reliabel und valide eingeschätzt; Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante Unterschiede konnten nicht identifiziert werden.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher wurde bei der Planung der Studie beschlossen, die Ergebnisse der PCS für die Veränderung der körperlichen Funktionalität als sekundären Endpunkt der ENVISION-Studie auszuwerten. Die mentale Funktionalität wurde zudem anhand der MCS als explorativer Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Ergebnisse der PCS und der MCS aus der DB-Phase bestätigen diese Annahmen. Anhand der PCS-Ergebnisse zeigte sich, dass sich die körperliche Funktionalität der Studienteilnehmer unter der 6 Monate andauernden Behandlung mit Givosiran im Vergleich zur Kontrollbehandlung signifikant verbessert hat. Auch die mentale Funktionalität hatte sich im Vergleich zur Kontrollbehandlung innerhalb der 6 Monate unter Givosiran numerisch verbessert, jedoch konnte hier eine Signifikanz wahrscheinlich aufgrund der Studiendauer von 6 Monaten noch nicht nachgewiesen werden. Insgesamt waren die positiven Behandlungseffekte von Givosiran, die anhand der PCS und MCS des SF-12 nachgewiesen werden konnten, konsistent zu den positiven Effekten, die mittels des PPEQ nachgewiesen wurden.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Insgesamt hat Alnylam die Auswertung der PCS als sekundärer Endpunkt priorisiert, da davon ausgegangen wurde, dass sich</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>körperliche Veränderungen durch die Behandlung bereits nach 6 Monaten nachweisen lassen.</p> <p>Die Auswertung der MCS und damit die Auswirkung der Behandlung auf die mentale Funktionalität wurde dennoch als explorativer Endpunkt mit in die Studie aufgenommen.</p>	
2.5 Manual des SF-12		
S. 33 Z. 16f	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Zum SF-12v2 existiert ein Manual, welches vom pU nicht vorgelegt wurde.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Das Manual zum SF-12v2 ist dieser Stellungnahme beigefügt (28).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
3. Auswertung und Ergebnisse der ENVISION-Daten		
3.1 Ergebnisse der PCS und MCS des SF-12, inkl. Responderanalysen		
S. 34 Z. 4ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Der pU referenziert im Studienbericht auf eine patientenindividuelle MID (Minimal Important Difference) von 2 bis 5 bei der Interpretation der Ergebnisse aus der Analyse von Gruppenunterschieden [...]. Jedoch wurden zu der vom pU vorgeschlagenen MID keine passenden Responderanalysen vorgelegt“.</p>	

Stellungnahme Alynlam:

Die Auswertungen der SF-12 Daten erfolgten, wie *a priori* definiert, als kontinuierliche Endpunkte über MMRM-Analysen. Daher wurde bei der Bewertung der klinischen Relevanz der Daten das *Hedges' g* sowohl für die PCS und MCS als auch für deren Einzelkomponenten berechnet. Insbesondere die Ergebnisse der PCS-Einzelkomponente „körperlicher Schmerz“ ergaben, dass die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm ihre körperlichen Schmerzen als eindeutig verbessert erlebten (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 7,98 [1,37]). Hingegen gaben die Studienteilnehmer im Kontrollarm an, dass sich ihr körperlicher Schmerz nach der DB-Phase nicht wesentlich verändert hat (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 1,02 [1,40]). Der Vorteil von Givosiran hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Schmerzen ist folglich beträchtlich (*Hedges' g* [95 %-KI]: 0,73 [0,31; 1,15]). Auch bezüglich der Einzelkomponente „physisch-bedingte Rollenfunktion“ lag ein signifikanter Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vor (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 4,47 [1,34; 7,61], $p = 0,006$). Auch die Auswertung der MCS-Einzelkomponente „soziale Funktionalität“ belegte einen signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil von Givosiran (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 5,25 [1,73; 8,76], $p = 0,004$; *Hedges' g* [95 %-KI]: 0,62 [0,20; 1,03]).

Diese Ergebnisse decken sich mit jenen Auswertungen zu den Tagen mit intensiven Schmerzen sowie den Ergebnissen des PPEQ (29).

Im Rahmen der Stellungnahme wurden Responderanalysen mit den *Minimal Important Differences* (MID) von 2, 3 und 5 für die Auswertung der PCS- und MCS-Daten nachberechnet (30). Dabei

Der SF-12 wird als hinreichend reliabel und valide eingeschätzt; Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante Unterschiede konnten nicht identifiziert werden.

Im Zuge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Responderanalysen der PCS und MCS mit den Minimal Important Differences (MID) von 2, 3 und 5 eingereicht. Die Validität der jeweiligen MIDs ist jedoch unklar, daher werden die Responderanalysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Im Beschluss werden die Gruppenunterschiede in der mittleren Veränderung (Mittelwertsdifferenzen) dargestellt.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde sowohl in Richtung Verbesserung um die entsprechenden MID als auch in Richtung Verschlechterung um die entsprechenden MID ausgewertet, um eine ausgewogene Darstellung der Daten zu gewährleisten. Als konservativer Ansatz gingen hierbei die Studienteilnehmer ohne Werte als <i>Non-Responder</i> in die Analyse ein. Die Ergebnisse zur PCS und MCS zu allen MID zeigen in Richtung Verbesserung, dass unter Givosiran numerisch mehr Studienteilnehmer ihren körperlichen und mentalen Zustand als verbessert bewertet haben. Konsistent hierzu konnte in Richtung Verschlechterung anhand der PCS- und MCS-Daten zu allen MID gezeigt werden, dass numerisch weniger Studienteilnehmer ihren körperlichen und mentalen Zustand als verschlechtert bewertet haben. Die PCS- und MCS-Ergebnisse sind damit konsistent zu den Ergebnissen des PGIC und des PPEQ.</p> <p>Da die MID nicht für die Einzelkomponenten der PCS und MCS übertragbar sind, da hierbei die <i>Scores</i> kleiner sind als für die PCS und MCS, erachtet Alnylam hierbei die kontinuierliche Auswertung und das berechnete <i>Hedges' g</i> als geeignetere Methodik, um eine klinisch relevante Veränderung nachzuweisen. Daher sind aus Sicht von Alnylam die Auswertungen der PCS- und MCS-Einzelkomponenten auf Basis der Mittelwertsdifferenzen und dem <i>Hedges' g</i> als Effektschätzer geeigneter als Responderanalysen auf Basis mit MID von 2-5 Punkten.</p> <p>Zusammenfassung:</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Responderanalysen zur PCS und MCS des SF-12 zeigen durchgehend und konsistent einen numerischen Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung. Die Auswertung der Einzelkomponenten der PCS und MCS auf Basis von LS-Mittelwertsdifferenzen und dem <i>Hedges' g</i> als Effektschätzer sieht Alnylam als am geeignetsten an, um den Behandlungseffekt von Givosiran zu bewerten. Hierbei konnten klinisch relevante Vorteile von Givosiran bezüglich der Verbesserung der körperlichen Schmerzen, der physisch-bedingten Rollenfunktion und der sozialen Funktionalität gezeigt werden. Diese Ergebnisse sollten daher nach Meinung von Alnylam bei der Nutzenbewertung von Givosiran berücksichtigt werden.</p>	
<p>3.2 Post-hoc durchgeführte Schmerz-bezogene Auswertung der Attacken sowie post-hoc Auswertung von Tagen starken Symptomen</p>		
<p>S. 21 Z. 39f</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Hinsichtlich der Attacken, die im Median mit mindestens 7 Punkten in Item 3 des BPI-SF bewertet wurden, fehlt eine nachvollziehbare Begründung des gewählten Schwellenwertes.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Akute Attacken gehen mit akuten Symptomen einher, die sich insbesondere anhand starker Schmerzen äußern. Mehrere Studien</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hierzu beschreiben, dass nahezu alle Patienten während einer akuten Attacke unter Schmerzen leiden (10, 18-20, 31, 32).</p> <p>Neben der Dokumentation von akuten Attacken erfolgte in der ENVISION-Studie auch eine tägliche Bewertung und Dokumentation der Schmerzen durch die Patienten selbst anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF. Daher wurde als Sensitivitätsanalyse untersucht, wie viele der dokumentierten Attacken mit starken Schmerzen einher gingen und wie sich die Anzahl dieser schmerzintensiven Attacken unter der Behandlung in der ENVISION-Studie verändert hat. Dabei sind Schmerzen, die anhand der 11-Punkte-NRS mit mindestens 7 Punkten bewertet werden, als starke bzw. sehr starke und somit intensive Schmerzen zu betrachten (33-36). Bei der schmerzbezogenen Auswertung der Attacken wurden die während der Attacke aufgetretenen intensiven bzw. starken Schmerzen ausgewertet, welche die Studienteilnehmer im Median mit mindestens 7 Punkten bewertet haben. Dabei wurde die Anzahl aller Prüfarzt-bestätigten Attacken mit starken Schmerzen (≥ 7 Punkte) pro Behandlungsarm ermittelt und zwischen den Studienarmen verglichen, um den Behandlungseffekt von Givosiran auf die Schwere der Krankheitsattacken zu bewerten.</p> <p>Die Auswertung zeigte, dass unter Givosiran deutlich weniger schmerzintensive Attacken aufgetreten sind als bei den Studienteilnehmern im Kontrollarm (23 Attacken ≥ 7 Punkte vs. 103 Attacken ≥ 7 Punkte). Insgesamt zeigt sich daher auch beim</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verhältnis der Raten beider Behandlungsarme bezüglich des Auftretens von schmerzintensiven Attacken ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Givosiran (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,23 [0,11; 0,48]; $p < 0,001$). Während bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer des Kontrollarms mindestens eine Attacke mit intensiven Schmerzen aufgetreten ist (52,2%), waren es im Givosiran-Arm lediglich ein Viertel der Studienteilnehmer (25,0%). Demnach war das Risiko, unter einer Attacke intensive Schmerzen zu erleiden, im Givosiran-Arm statistisch signifikant geringer als im Kontrollarm (RR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,82]; $p = 4,99 \times 10^{-3}$) (29).</p> <p>Ähnliche Auswertungen auf Basis von Schwellenwerten ≥ 7 Punkten wurden <i>post-hoc</i> auch für die Symptome Schmerzen, Erschöpfung und Übelkeit durchgeführt. Bei den präspezifizierten Analysen zur Veränderung der täglichen Symptome wurden gemäß statistischem Analyseplan (SAP) alle NRS-erhobenen Daten pro Studienteilnehmer zu wöchentlichen Scores gemittelt. Diese wöchentlichen Scores pro Studienteilnehmer wurden wiederum zu einem wöchentlichen Score je Studienarm gemittelt, anhand dessen AUC- und LS-Mittelwertberechnungen durchgeführt wurden.</p> <p>Da bei Patienten mit AHP akute, intensive Symptome (meist während akuter Attacken) patientenindividuell, unvorhersehbar und in unregelmäßigen Zeitabständen auftreten können, können einzelne Ereignisse mit intensiven Symptomen in den</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen, die auf der Bildung von wöchentlichen Mittelwertscores basieren, nicht adäquat sichtbar gemacht werden. Daher wurden zusätzlich zur Veränderung der täglichen Symptome auch die Veränderung von intensiven Symptomen, definiert als Tage mit Symptomen ≥ 7 Punkten anhand der verwendeten NRS, untersucht. Auch diese zeigten, insbesondere in Bezug auf Schmerzen, dass die Anzahl an Tagen mit intensiven Symptomen im Givosiran-Arm deutlich geringer war als im Kontrollarm (siehe Modul 4A Tabelle 4-32 [Tage mit intensiven Schmerzen]; Tabelle 4-36 [Tage mit intensiver Erschöpfung]; Tabelle 4-40 [Tage mit intensiver Übelkeit] (29).</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Alnylam vertritt die Ansicht, dass die schmerzbezogene Auswertung der Attacken auf validen Schwellenwerten beruht. Daher sollte die Sensitivitätsanalyse zum Auftreten schmerzintensiver Attacken bei der Nutzenbewertung von Givosiran berücksichtigt werden. Auch die Ergebnisse zu den Tagen mit intensiven Symptomen sollten aus Sicht von Alnylam bei der Nutzenbewertung von Givosiran hinzugezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.3 <i>Baseline</i> -Werte der Symptomendpunkte		
S. 23 Z. 27ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Der Baseline-Wert jeder/s Studienteilnehmenden wurde ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet. Dies bildet nicht die tatsächliche Symptom- und Lebenssituation der Erkrankten vor der Behandlungsphase ab.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Gemäß des SAP waren die Symptom-Scores zu <i>Baseline</i> definiert als der Durchschnitt der dokumentierten Werte aus min. 4 Tagen und max. 7 Tagen, die an den Tagen gesammelt wurden, an denen die Studienteilnehmer während der <i>Screening</i>-Phase keine AHP-Attacke erlebt haben. Der Zeitraum variierte dabei zwischen 5 und 60 Tagen. Dieses <i>Baseline</i>-Zeitfenster ermöglichte es, dass alle Studienteilnehmer angesichts der variablen Länge der <i>Screening</i>-Periode eine ähnliche Datenmenge zur Ableitung der Symptom-Scores zu <i>Baseline</i> beisteuern. Darüber hinaus wurden die täglichen Symptome, die <i>post-Baseline</i> erhoben wurden, zu wöchentlichen mittleren Symptom-Scores zusammengefasst. Die Erhebungsdauer der <i>Baseline</i>-Werte von 4 bis 7 Tagen (d. h. etwa 1 Woche) ermöglichte daher einen angemessenen Vergleich der Symptom-Scores zu <i>Baseline</i> mit den Wochenmittelwerten, die während der Behandlung in der DB-Phase erhoben wurden.</p>	<p>Der Baseline-Wert für den Endpunkt „Schmerzintensität durch Item 3 des Brief Pain Inventory –Short Form (BPI-SF)“ wurde während der Screeningphase als Mittelwert aus Einträgen von mindestens 4 und maximal 7 attackenfreien Tagen gebildet. Während der Behandlungsphase wurde ein mittlerer Wochenwert ermittelt. Die Schmerzintensität zu Baseline wurde für jeden Patienten ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet, wohingegen im Verlauf der Studie der Schmerz auf Basis von Tagen ohne Attacken und mit Attacken ermittelt wurde.</p> <p>Der Baselinewert jedes Patienten wurde auch für den Endpunkt „Fatigue mittels Item 3 des BFI (Brief Fatigue Inventory)“ ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet, wohingegen die Fatigue im Verlauf der Studie auf Basis von Tagen ohne Attacken und mit Attacken ermittelt wurde.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der potenziell signifikanten Auswirkungen von AHP-Attacken auf die Symptom-Scores umfassten die <i>Baseline-Scores</i> nur Daten, die an Tagen ohne Attacken gesammelt wurden. Diese Definition der <i>Baseline-Scores</i> stellte sicher, dass die Symptom-Scores für jeden Studienteilnehmer während der <i>Baseline</i>-Erhebung in einem ähnlichen klinischen Kontext gesammelt wurden und dass die Ausgangswerte somit nicht übermäßig durch rein zufällige Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Attacken (von individuellen Studienteilnehmern) beeinflusst wurden. Angesichts der unvorhersehbaren und zufälligen Natur von AHP-Attacken hätte ein Patient, bei dem Symptom-Scores während einer Attacke in die Ableitung der <i>Baseline-Scores</i> einbezogen worden wären, einen im Vergleich zu den typischerweise tatsächlich täglich auftretenden Symptomen überschätzten Ausgangswert gehabt.</p> <p>Alnylam betrachtet daher die derzeitige Definition der <i>Baseline</i>-Symptomwerte als konservativen Ansatz, der die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Überinterpretation des Behandlungseffekts minimiert und gleichzeitig einen konsistenten Ansatz zur Messung der Ausgangswerte in beiden Behandlungsarmen der ENVISION-Studie ermöglicht.</p> <p>Tabelle 2 vergleicht die <i>Baseline</i>-Werte der Symptome, die anhand der zuvor beschriebenen Definition gebildet wurden, mit einer alternativen Methode zur Mittelwertbildung aller verfügbaren Datensätze (unabhängig davon, ob Attacken während der</p>	<p>Die Ermittlung der Baseline-Werte erfolgte für den Endpunkt „Übelkeit mittels NRS (Numeric Rating Scale)“ analog zu Item 3 des BPI-SF.</p> <p>Diese Vorgehensweise kann zu einer Verzerrung der Schmerzintensität zu Baseline führen.</p> <p>Auf Endpunktebene ist die Ergebnissicherheit insgesamt aufgrund der geringen Studiengröße und bei den Endpunkten Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit aufgrund der Ermittlung der Baseline-Werte eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Erhebungszeit aufgetreten sind oder nicht), die während des <i>Screenings</i> dokumentiert wurden. Wie bei der Einbeziehung der erhobenen Daten auch unter einer möglichen Attacke zu erwarten war, ist der Durchschnitt der Symptom-Scores aller <i>Screening</i>-Daten höher als die gemäß der SAP-Definition abgeleiteten <i>Baseline</i>-Scores. Dennoch lässt sich abschließend erkennen, dass anhand beider Methoden zur Generierung der <i>Baseline</i>-Scores vergleichbare Ausgangswerte ermittelt wurden.</p> <p><i>Tabelle 2: Baseline-Scores der Symptome: SAP-Definition vs. Mittelwert aller Screening-Daten</i></p> <table border="1" data-bbox="291 877 1171 1351"> <thead> <tr> <th></th> <th>Givosiran (N = 48)</th> <th>Placebo (N = 46)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Baseline-Scores Schmerzen</td> </tr> <tr> <td><i>Baseline-Score</i> gemäß SAP-Definition; MW (SD)</td> <td>2,97 (2,30)</td> <td>3,74 (2,23)</td> </tr> <tr> <td>Gemittelter <i>Baseline-Score</i> anhand aller in der <i>Screening</i>-Phase erhobener Scores; MW (SD)</td> <td>3,38 (2,14)</td> <td>3,99 (2,05)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Baseline-Scores Erschöpfung</td> </tr> <tr> <td><i>Baseline-Score</i> gemäß SAP-Definition, MW (SD)</td> <td>4,13 (2,58)</td> <td>4,70 (2,34)</td> </tr> </tbody> </table>		Givosiran (N = 48)	Placebo (N = 46)	Baseline-Scores Schmerzen			<i>Baseline-Score</i> gemäß SAP-Definition; MW (SD)	2,97 (2,30)	3,74 (2,23)	Gemittelter <i>Baseline-Score</i> anhand aller in der <i>Screening</i> -Phase erhobener Scores; MW (SD)	3,38 (2,14)	3,99 (2,05)	Baseline-Scores Erschöpfung			<i>Baseline-Score</i> gemäß SAP-Definition, MW (SD)	4,13 (2,58)	4,70 (2,34)	
	Givosiran (N = 48)	Placebo (N = 46)																		
Baseline-Scores Schmerzen																				
<i>Baseline-Score</i> gemäß SAP-Definition; MW (SD)	2,97 (2,30)	3,74 (2,23)																		
Gemittelter <i>Baseline-Score</i> anhand aller in der <i>Screening</i> -Phase erhobener Scores; MW (SD)	3,38 (2,14)	3,99 (2,05)																		
Baseline-Scores Erschöpfung																				
<i>Baseline-Score</i> gemäß SAP-Definition, MW (SD)	4,13 (2,58)	4,70 (2,34)																		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="1" data-bbox="286 529 1173 1066"> <tr> <td data-bbox="286 529 730 667">Gemittelter <i>Baseline</i>-Score anhand aller in der <i>Screening</i>-Phase erhobener <i>Scores</i>; MW (SD)</td> <td data-bbox="730 529 940 667">4,44 (2,50)</td> <td data-bbox="940 529 1173 667">4,90 (2,13)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 667 1173 718"><i>Baseline</i>-Scores Übelkeit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 718 730 794"><i>Baseline</i>-Score gemäß SAP-Definition, MW (SD)</td> <td data-bbox="730 718 940 794">1,57 (1,70)</td> <td data-bbox="940 718 1173 794">1,91 (1,84)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 794 730 932">Gemittelter <i>Baseline</i>-Score anhand aller in der <i>Screening</i>-Phase erhobener <i>Scores</i>; MW (SD)</td> <td data-bbox="730 794 940 932">1,82 (1,79)</td> <td data-bbox="940 794 1173 932">2,19 (1,96)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 932 1173 1066"> Quelle: (37) MW: Mittelwert; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); </td> </tr> </table> <p data-bbox="286 1082 1173 1181">Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die <i>Baseline</i>-Werte gemäß SAP-Definition stark mit dem Mittelwert aller Symptome aller in der <i>Screening</i>-Phase erhobener <i>Scores</i> korreliert (37).</p> <p data-bbox="286 1197 560 1228">Zusammenfassung</p> <p data-bbox="286 1244 1173 1378">Unter Berücksichtigung der Symptomatik der AHP, bei der unvorhersehbar und unregelmäßig starke akute Symptome unter akuten AHP-Attacken auftreten können, betrachtet Alnylam die im SAP beschriebene Methodik zur Generierung der <i>Baseline</i>-Scores als</p>	Gemittelter <i>Baseline</i> -Score anhand aller in der <i>Screening</i> -Phase erhobener <i>Scores</i> ; MW (SD)	4,44 (2,50)	4,90 (2,13)	<i>Baseline</i>-Scores Übelkeit			<i>Baseline</i> -Score gemäß SAP-Definition, MW (SD)	1,57 (1,70)	1,91 (1,84)	Gemittelter <i>Baseline</i> -Score anhand aller in der <i>Screening</i> -Phase erhobener <i>Scores</i> ; MW (SD)	1,82 (1,79)	2,19 (1,96)	Quelle: (37) MW: Mittelwert; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>);				
Gemittelter <i>Baseline</i> -Score anhand aller in der <i>Screening</i> -Phase erhobener <i>Scores</i> ; MW (SD)	4,44 (2,50)	4,90 (2,13)																
<i>Baseline</i>-Scores Übelkeit																		
<i>Baseline</i> -Score gemäß SAP-Definition, MW (SD)	1,57 (1,70)	1,91 (1,84)																
Gemittelter <i>Baseline</i> -Score anhand aller in der <i>Screening</i> -Phase erhobener <i>Scores</i> ; MW (SD)	1,82 (1,79)	2,19 (1,96)																
Quelle: (37) MW: Mittelwert; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>);																		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeignet, um verlässliche Aussagen bezüglich der Veränderung der täglichen Symptome durch die Behandlung mit Givosiran abzuleiten.	
3.4 Responderanalysen des PGIC		
S. 30 Z. 35f	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Für eine ausgewogene Darstellung wäre zudem auch eine Auswertung für die Kategorie der Menschen mit Verschlechterungen relevant gewesen.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Eine Responderanalyse für die Kategorie Studienteilnehmer mit Verschlechterung liegt der Stellungnahme bei (38). Dabei waren <i>Responder</i> als Studienteilnehmer mit jeglicher Verschlechterung (ein bisschen schlechter, viel schlechter, sehr viel schlechter) definiert. <i>Non-Responder</i> waren definiert als Studienteilnehmer ohne Veränderung, ohne Verschlechterung oder mit fehlenden Angaben. Die Ergebnisse zeigen, dass numerisch weniger Studienteilnehmer im Givosiran-Arm eine Verschlechterung ihres globalen Zustandes berichtet haben. Anhand der Effektschätzer ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch jedoch nicht signifikant.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der schriftlichen Stellungnahme eine Post-hoc-Auswertung für Patienten mit Verschlechterungen im PGI-C nachgereicht. Patienten mit fehlenden Werten wurden zusammen mit Patienten ohne Verschlechterungen als eine Kategorie ausgewertet, was zu einem potentiell verzerrten Ergebnis führt.</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für die Kategorie Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.5 Methodik zur Auswertung der TTE-Analysen		

S. 49
Z. 33f

G-BA Nutzenbewertung:

„Hinsichtlich der nachberechneten Hazard Ratios, die der pU für Modul 4 zur Verfügung stellt, fehlen jegliche Angaben zur statistischen Modellierung.“

Stellungnahme Alnylam:

Ein Dokument mit einer detaillierten Beschreibung zu den TTE-Analysen, die in den untenstehenden Tabellen im Dossier in Modul 4 dargestellt werden (29), liegt der Stellungnahme bei (39).

1. Tabelle 4-19: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Prüfarztbestätigten akuten Krankheitsattacke, die eine Hospitalisierung, einer Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurfte (*zusammengesetzter Endpunkt Komponenten I-III*)
2. Tabelle 4-20: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Prüfarztbestätigten akuten Krankheitsattacke, die einer Hospitalisierung bedurfte (*Einzelkomponente I*)
3. Tabelle 4-20: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Prüfarztbestätigten akuten Krankheitsattacke, die einer Notfallbehandlung bedurfte (*Einzelkomponente II*)
4. Tabelle 4-20: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Prüfarztbestätigten akuten Krankheitsattacke, die einer Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurfte (*Einzelkomponente III*)
5. Tabelle 4-25: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Prüfarztbestätigten akuten Krankheitsattacke (Komponente I-V), die mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkten verbunden ist (*Sensitivitätsanalyse*)

Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Für die Nutzenbewertung werden alle in der Studie erhobenen akuten Porphyrie-Attacken als relevant betrachtet. Entsprechend wird die Anzahl aller Porphyrie-Attacken während des Behandlungszeitraums für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Ergänzend werden die Auswertungen zur jährlichen Attackenrate und zur Attackenfreiheit berücksichtigt. Die jährliche Attackenrate gibt an, wieviel Attacken ein Patient im Mittel hochgerechnet auf ein Jahr unter der Behandlung mit Givosiran bzw. unter der Behandlung mit Placebo erlitten hat. Die Attackenfreiheit gibt die Anzahl an Patienten an, bei denen im Behandlungszeitraum keine Attacke aufgetreten ist.

Zusätzlich werden die Auswertungen bezüglich der Anzahl der Attacken für die Einzelkomponenten „Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten“, „Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten“, und „Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten“ für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Da die Einzelkomponenten dargestellt werden, wird auf die zusätzliche Darstellung des zusammengesetzten primären Endpunkts verzichtet.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Tabelle 4-32: Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiven Schmerzen (≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)</p> <p>7. Tabelle 4-36: Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Erschöpfung (≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)</p> <p>8. Tabelle 4-40: Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Übelkeit (≥ 7 Punkte anhand einer 11-Punkte-NRS)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Insgesamt betrachtet Alnylam die oben genannten TTE-Auswertungen, die in Modul 4 dargestellt wurden, als methodisch valide und reliabel, weshalb sie bei der Nutzenbewertung von Givosiran berücksichtigt werden sollten.</p>	
3.6 Methodik Auswertung der Rate Ratios		
S. 50 Tabelle 14 Fussnote 4	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Für die post hoc berechneten Rate Ratios fehlt die Information, ob ein Modell mit oder ohne Zero-Inflation verwendet wurde.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Ein Dokument mit näheren Informationen zur Auswertung der <i>Rate Ratios</i> liegt der Stellungnahme bei (40).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.7 Weitere Informationen zum Umgang mit fehlenden SF-12 Daten		
S. 67 Z. 26ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Unklar bleibt, warum trotz Festlegung einer Imputation die Analysepopulation im Interventionsarm mit einer fehlenden Person angegeben ist.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Ein Dokument mit näheren Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten bei der Auswertung der SF-12 Daten ist der Stellungnahme beigefügt (41).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
3.8 Hintergrundinformation zur Normalverteilung der Symptomwerte		
Seite 43 Tabelle 9 Fussnote 7	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Es ist unklar, ob die ANCOVA-Modellannahme der Normalverteilung erfüllt war“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Quantil-Quantil (Q-Q)-Graphen zur Überprüfung der Normalverteilung der Symptomwerte zu den täglichen Schmerzen, der täglichen Erschöpfung und der täglichen Übelkeit sind der Stellungnahme beigefügt (42). Wie im SAP und Studienbericht beschrieben wurde die Normalverteilung der Werte aller Studienteilnehmer anhand des <i>Shapiro-Wilk</i>-Tests untersucht.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhand der ermittelten p-Werte wird deutlich, dass Werte zu den Schmerzen ($p = 0,0181$) und zur Übelkeit ($p = 0,0058$), aber nicht zur Erschöpfung ($p = 0,4056$), eine signifikante Abweichung zur Normalverteilung aufwiesen (42).	
4. Erste Ergebnisse der laufenden OLE-Phase der ENVISION-Studie (12-Monate OLE-Daten bzw. 18 Monate insgesamt für DB- und OLE-Phase) zur Erhebung von Langzeitdaten		
S. 58 Z. 1ff	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„An die 6-monatige, doppelblinde Behandlungsphase schloss sich eine einarmige Extensionsphase (ab Monat 6 bis maximal Monat 29) an. In dieser Extensionsphase erhalten alle Patientinnen und Patienten Givosiran.</i></p> <p><i>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten bereits alle 46 Studienteilnehmende der Kontrollgruppe in die unkontrollierte Extensionsphase gewechselt und mindestens eine Dosis Givosiran erhalten. Da zu diesem Zeitpunkt die Daten unkontrolliert sind und die Expositionszeiten in der Extensionsphase nur sehr kurz sind (ca. 2 Monate, vgl. Tabelle 12), werden in der Nutzen-bewertung nur die Ergebnisse zur Sicherheit während der kontrollierten Behandlungsphase dargestellt.“</i></p>	Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus der 6-monatigen randomisierten, verblindeten und Placebo-kontrollierten Studienphase der ENVISION-Studie berücksichtigt.

Stellungnahme Alnylam:

Erste Langzeitdaten nach insgesamt 18 Monaten Behandlung mit Givosiran, die durch die an die DB-Phase anschließende, aktuell weiterhin laufende OLE-Phase der ENVISION-Studie bereits vorliegen (6 Monate Behandlung in der DB-Phase + 12 Monate Behandlung in der OLE-Phase), wurden von Alnylam der Stellungnahme ergänzend beigelegt (43).

Hierbei handelt es sich um den Interims-Studienbericht (CSR 2) der ENVISION-Studie mit Daten-Cut-Off zum 10. Januar 2020, was der Beendigung aller Visiten zu Monat 18 derjenigen Studienteilnehmer entspricht, welche die Studie im Rahmen der OLE-Phase durch Behandlung mit Givosiran weitergeführt haben. Insgesamt wurden 93/94 (98,9%) der Studienteilnehmer aus der DB-Phase im Rahmen der OLE-Phase weiter oder erstmals mit Givosiran behandelt.

Anhand der Langzeitdaten der Studienteilnehmer aus der Interventionsgruppe, die folglich insgesamt 18 Monate mit Givosiran behandelt wurden, wird deutlich (siehe Tabelle 11 des CSR 2 (43), dass

- die Behandlung mit Givosiran über 6 Monate der DB-Phase hinaus sogar zu einer weiteren Absenkung der Attackenrate führen und somit die Behandlungseffektivität sogar noch weiter gesteigert werden kann (mediane AAR [Q1; Q2] nach 6 Monaten Givosiran-Behandlung in der DB-Phase: 1,04 [0; 6,35] vs. mediane AAR [Q1; Q2] nach 12 weiteren Monaten Givosiran-Behandlung in der OLE-Phase: 0,58 [0; 3,24])
- auch nach längerer Behandlung mit Givosiran keine weiteren, unbekanntes schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem zeigen die Ergebnisse der 46 Studienteilnehmenden der ehemaligen Kontrollgruppe, dass auch nach vorherigen häufigen Attacken, die in der DB-Phase unter der Kontrollbehandlung aufgetreten sind, nach 12 Monaten Behandlung mit Givosiran die Attackenrate in der OLE-Phase ebenfalls effektiv reduziert werden konnten (mediane AAR [Q1; Q2] nach 6 Monaten Kontrollbehandlung in der DB-Phase:10,65 [2,24; 25,93] vs. mediane AAR [Q1; Q2] nach 12 Monaten Givosiran-Behandlung in der OLE-Phase:1,62 [0; 2,94]).</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Mit den neuen Daten zur laufenden Extensionsphase der ENVISION-Studie liegen erstmals Langzeitdaten (insgesamt 18 Monate) zur Behandlung mit Givosiran vor. Insgesamt belegen diese Daten, dass eine langfristige Behandlung mit Givosiran nicht nur die Effektivität der Behandlung erhöht, sondern auch über einen längeren Beobachtungszeitraum keine neuen schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. IQWiG-Bewertung: Herleitung der Zielpopulation von Givosiran		
S. 10 Z. 1ff	<p>IQWiG Bewertung: <i>„Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind der</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>zu kurze Betrachtungszeitraum (Beschränkung auf das Jahr 2018 für das Vorliegen des Diagnosecodes E80.2) sowie der</i> • <i>Ausschluss aller Patientinnen und Patienten ohne AHP-assoziierte Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Anwendung von Hämin.“</i> <p>Stellungnahme Alnylam: Aufgrund des Fehlens flächendeckender deutscher epidemiologischer Daten zur AHP betrachtet Alnylam die Herleitung der Zielpopulation anhand der durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse, trotz der sich daraus ergebenden Limitationen wie der eingeschränkten Beobachtungsdauer, als angemessenste Methode, um die Zielpopulation von Givosiran herzuleiten. Auch wenn der Ausschluss der Patientinnen und Patienten ohne AHP-assoziierte Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder</p>	<p>Den Angaben zur Anzahl der Patienten werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Daten einer Routinedatenanalyse, aus der die Anzahl der Patienten in Deutschland im Jahr 2018 entnommen wurde, für die der ICD-10-GM Diagnosecode E80.2 (sonstige Porphyrurie) im Zeitraum 2013 bis Ende 2018 dokumentiert wurde. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der GKV wurde anhand weiterer Einschränkungen bzgl. der Diagnose und des Alters bzw. anhand der Einschränkung auf Patienten mit Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Verordnung oder Anwendung von Hämin im Zeitraum 2013 bis Ende 2018 ermittelt.</p> <p>Die Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet. Aufgrund des Ausschlusses von Patienten, für die der Diagnosecode E80.2 nicht im Jahr 2018 dokumentiert wurde und des Ausschlusses von Patienten ohne AHP-assoziierte Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Anwendung von Hämin ist bei der ermittelten Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung von Hämin (Herleitungsschritt 6) zu einer potenziellen Unterschätzung führen kann, würde die Nichtberücksichtigung von Schritt 6 zu einer maßgeblichen Überschätzung der Zielpopulation führen, da so auch alle Patientinnen und Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Symptome ihrer Erkrankung erlebt haben und möglicherweise als asymptomatische Merkmalsträger nie unter AHP-bedingten Beschwerden leiden werden, ebenfalls erfasst werden. Auch die Literatur beschreibt, dass die Mehrheit (etwa 70% bis 90%) der AHP-Merkmalsträger nie symptomatisch wird (8, 13, 44) und folglich keine Behandlung bedarf.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Insgesamt erachtet Alnylam den durchgeführten Ansatz zur Bestimmung der Zielpopulation von Givosiran mittels GKV-Routinedaten trotz der methodischen Limitationen als geeignet, um die Patientenzahlen von Givosiran gemäß Anwendungsgebiet adäquat abzuschätzen. Die in der Versorgung zu erwartende Patientenpopulation wird dabei sogar noch geringer geschätzt, wie im Modul 3A unter dem Abschnitt 3.3.6 zu den Versorgungsanteilen ausführlich beschrieben ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2289-301.
2. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Givosiran. 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Givosiran (akute hepatische Porphyrie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3681/2020-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Givosiran_D-536.pdf].
4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Randomization Plan Specification -A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias (ENVISION) - Protocol Number: ALN-AS1-003. 2017.
5. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-AS1-003 - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias. *Version 5*. 2019.
6. Alnylam Germany GmbH. Informationen zu Behandlungsadministration, verpassen Behandlungsdosen und wesentlichen Protokollverletzern in der ENVISION-Studie. 2020.
7. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report 1- Primary Analysis for ALN-AS1-003 (Givosiran) - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias. 2019.
8. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377(9):862-72.
9. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(5):809-17.
10. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2016;119(3):278-83.
11. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014;127(12):1233-41.
12. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Givlaari (Givosiran). 2020.
13. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019;157(2):365-81 e4.
14. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(5):849-57.
15. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun*. 2019;3(2):193-206.

16. Hammersland MH, Aarsand AK, Sandberg S, Andersen J. Self-efficacy and self-management strategies in acute intermittent porphyria. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):444.
17. Whatley SD, Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 3):204-16.
18. Bronisch O, Stauch T, Haverkamp T, Beykirch MK, Petrides PE. Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families. *Ann Hematol.* 2019;98(12):2683-91.
19. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient.* 2018;11(5):527-37.
20. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stolzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2019.
21. Alnylam Pharmaceuticals Inc. ALN-AS1-003 PROTOCOL AMENDMENT 4 SUMMARY OF CHANGES DATED 28 MAY 2019. 2019.
22. Alnylam Germany GmbH. Zusatzinformationen zur Verteilung der Teilnehmer in der ENVISION-Studie. 2020.
23. Yang J, Zhu T, Zhao Y, Yu X, Zhu H, Jiang Y, et al. Acute Intermittent Porphyria in the North of China: The Acute Attack Effect on Quality of Life and Psychological Condition. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3216802.
24. Millward LM, Kelly P, Deacon A, Senior V, Peters TJ. Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(7):733-47.
25. Millward LM, Kelly P, King A, Peters TJ. Anxiety and depression in the acute porphyrias. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1099-107.
26. Jiménez-Monreal AM, Murcia MA, Gómez-Murcia V, Bibiloni MDM, Pons A, Tur JA, et al. Anthropometric and Quality-of-Life Parameters in Acute Intermittent Porphyria Patients. *Medicine.* 2015;94(30):e1023-e.
27. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Patient Symptom and Experience Report - Givosiran (ALN-AS1) 2019.
28. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). 2012.
29. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Givosiran (Givlaari®) Modul 4 A 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3679/2020-04-15_Modul4A_Givosiran.pdf].
30. Alnylam Germany GmbH. Responderanalysen der PCS und MCS des SF-12. 2020.
31. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Bramhall SR, Badminton MN, Newsome PN, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transpl.* 2012;18(2):195-200.
32. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Penz C, Strzok S, Wei A, et al. A qualitative analysis of disease burden in patients with acute intermittent porphyria and recurrent attacks. *Value Health.* 2017;20(5)(A226).
33. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-14.
34. Oldenmenger WH, de Raaf PJ, de Klerk C, van der Rijt CC. Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(6):1083-93.

35. Jensen MP, Tome-Pires C, de la Vega R, Galan S, Sole E, Miro J. What Determines Whether a Pain is Rated as Mild, Moderate, or Severe? The Importance of Pain Beliefs and Pain Interference. *Clin J Pain*. 2017;33(5):414-21.
36. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*. 1995;61(2):277-84.
37. Alnylam Germany GmbH. Zusatzanalysen zur Bildung der *Baseline-Scores* der Symptomendpunkte. 2020.
38. Alnylam Germany GmbH. Responderanalyse des PGIC. 2020.
39. Alnylam Germany GmbH. Informationen zur Methodik der *Time-To-Event*-Analysen im Nutzendossier von Givosiran. 2020.
40. Alnylam Germany GmbH. Informationen zur Methodik der *Rate-Ratio*-Berechnungen im Nutzendossier von Givosiran. 2020.
41. Alnylam Germany GmbH. Informationen zum Umgang mit fehlenden SF-12 Werten bei der Analyse der PCS und MCS im Nutzendossier von Givosiran. 2020.
42. Alnylam Germany GmbH. Quantil-Quantil (Q-Q)-Graphen zur Analyse der Normalverteilung der Symptomwerte aus der ENVISION-Studie. 2020.
43. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report 2 Interim Analysis for ALN AS1 003 (Givosiran). 2020.
44. Lenglet H, Schmitt C, Grange T, Manceau H, Karboul N, Bouchet-Crivat F, et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Hum Mol Genet*. 2018;27(7):1164-73.

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Tacke, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Datum	04.08.2020
Stellungnahme zu	Givosiran (Givlaari®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Frank Tacke Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die akute hepatische Porphyrie ist eine sehr seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die auf eine gestörte hepatische Häm-Synthese zurückzuführen ist. Hierdurch kommt es zu einer Anhäufung der Häm-Vorstufen Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG). Diese werden im kausalen Zusammenhang mit der Entstehung von akuten Attacken, dem Hauptsymptom der AHP, gebracht, weshalb zur Differentialdiagnose typischerweise die ALA/PBG-Werte bestimmt werden und die Werte bei akuten Attacken um ein Vielfaches des Normwertes erhöht sind (1-3). Das Auftreten akuter Attacken ist dabei von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Bei Patientinnen mit Auslösung durch den Hormonzyklus tritt eine Attacke bis zu alle 4 Wochen auf. Ein größerer Anteil von Patienten weist jedoch sporadische Attacken auf (im Abstand von einem Jahr bis mehrere Jahre).</p> <p>Durch dauerhaft erhöhte ALA- und PBG-Werte sowie durch neurologische Schäden als Folgeerscheinung akuter Attacken leiden viele Patienten neben schubweise auftretenden akuten Symptomen auch unter einer chronischen Symptomatik.</p> <p>Aus unserer Erfahrung am hepatologischen und gastroenterologischen Zentrum der Charité besteht bei einem relevanten Teil der AHP-Patienten schubweise und/oder anhaltend ein starker Leidensdruck. Sowohl die akuten als auch die</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronischen Symptome der Erkrankung können zu einer häufigen Hospitalisierung und erheblichen Invalidisierung der AHP-Patienten führen. Bei Patienten mit wiederkehrenden Attacken kommt zudem meist auch eine Angst-Komponente hinzu, und Patienten mit chronischen Beschwerden, insbesondere mit chronischem Schmerzsyndrom, zeigen in der klinischen Praxis gehäuft depressive Symptome. Daher kann die Erkrankung auch mit einer hohen psychischen Belastung einhergehen, die zusätzlich zur körperlichen Belastung die Lebensqualität der AHP-Patienten stark einschränkt.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der AHP fehlen genaue epidemiologische Daten zur Anzahl der behandlungsbedürftigen AHP-Patienten in Deutschland. Behandlungsbedürftige Patienten sind dabei als solche zu verstehen, die aufgrund von rezidivierenden AHP-Attacken und/oder starken chronischen Beschwerden in ihrem Alltag eingeschränkt sind. Patienten, die asymptomatische Merkmalsträger der Erkrankung sind, werden nicht behandelt, da sie keine Beschwerden haben. Diesen Betroffenen werden Empfehlungen zur Vermeidung von Attacken gegeben (z. B. Meidung bestimmter Medikamente, Nikotinverzicht, kein Fasten). Auch Patienten, die über einen langen Zeitraum beschwerdefrei sind und somit keine Einschränkungen im Alltag erfahren, werden in der Regel nicht bzw. erst wieder beim Auftreten akuter Symptome behandelt. Die Zahl der behandlungsbedürftigen AHP-Patienten kann deutschlandweit auf etwa 100-400 Patienten geschätzt werden, an unserem Zentrum sind es etwa 10-25 Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Heterogenität der Symptomatik sowie insbesondere die Limitation therapeutischer, kausal wirkender Optionen erschwert die Behandlung der AHP-Patienten. Bei allen schweren Attacken, die sich typischerweise über starke Schmerzen manifestieren, führen wir in unserem Zentrum die intravenöse Verabreichung von Hämin unter stationären Bedingungen (neben Analgesie und Glukose-Infusion) durch. Insbesondere, wenn diese Attacken schwer genug sind, um einen Krankenhausaufenthalt, eine Opioid-Analgesie oder andere intravenöse Medikamente zu erfordern, oder die Attacken mit Übelkeit und Erbrechen, motorischer Neuropathie, Paresen, Krampfanfällen, Erregung, Delirium, Psychose, intestinale Motilitätsstörungen / Ileus oder Hyponatriämie einhergehen. Bei chronischen Symptomen ist eine Hämin-Gabe oft nicht zielführend, da Hämin vor allem als Akutmedikation zu betrachten ist (und in der intravenösen Anwendung venenreizend ist). Patienten mit häufigen und schweren Attacken sind derzeit in unbefriedigendem Maße behandelt, sodass für diese Patienten ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht. Kausale Therapieoptionen, die insbesondere der Entstehung von Attacken entgegenwirken, sind daher wünschenswert.</p> <p>Seit dem 15.04.2020 ist Givosiran „zur Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ verfügbar (4). Anhand der Daten der Zulassungsstudie ENVISION, die bereits publiziert wurden (5), wurde der Zusatznutzen von Givosiran vom G-BA untersucht, die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2020 veröffentlicht (6).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA kam hierbei anhand der Studiendaten zu dem Schluss, dass durch Givosiran die Morbidität, insbesondere durch die Reduzierung der Attackenrate, als auch die Lebensqualität der AHP-Patienten verbessert werden kann. Der G-BA konnte zudem keinen signifikanten Nachteil von Givosiran bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse feststellen.</p> <p>In unserem Therapiezentrum wurden (bzw. werden) bislang zwei AHP-Patienten mit Givosiran behandelt. Die in unserer Praxis beobachteten Behandlungseffekte von Givosiran decken sich im Wesentlichen mit jenen der Zulassungsstudie.</p> <p>Wir sehen seit Beginn der Givosiran-Therapie eine deutlich verringerte Notwendigkeit von Hospitalisierungen bzw. Notfallbehandlungen und auch eine verbesserte Lebensqualität bei tendenzieller Zunahme von beschwerdefreien Tagen sowie eine Verschiebung von schweren hin zu mittelschweren Symptomen. Insbesondere das Ausbleiben schwerer Schübe wurde bei uns am Zentrum als positiver Behandlungseffekt von Givosiran beobachtet. Wir haben eine Patientin in Behandlung, die aufgrund von häufigen, Menstruationszyklus-bedingten Attacken regelmäßig stationär mit Hämin behandelt werden musste. Seit Beginn der Therapie mit Givosiran hatte diese Patientin keine Attacke mehr, sodass ebenfalls keine Krankenhausaufenthalte und Behandlungen mit Hämin mehr notwendig waren. Auch bei einem Patienten mit stark einschränkenden chronischen Beschwerden sehen wir eine Veränderung hin zu sich zyklisch verbessernden</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomen in der zweiten Hälfte des Monats nach der Verabreichung von Givosiran.</p> <p>Insgesamt sehen wir aus unseren ersten klinischen Erfahrungen klare Hinweise auf die Behandlungseffektivität von Givosiran. Bisher sind unter der Behandlung in unserem Zentrum keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten. Da Givosiran aber ein Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus ist, kann die langfristige Sicherheit von Givosiran noch nicht abschließend bewertet werden. Die weitere Untersuchung zum Auftreten von Nebenwirkungen (und weiterer Effektivitätsparameter wie der Attackenrate) unter Givosiran in der Open-Label-Extensionsphase der ENVISION-Studie ist daher sicherlich hilfreich, um das Sicherheitsprofil des Wirkstoffes genauer einschätzen zu können. Auch unsere Patienten werden, insbesondere durch die monatliche Verabreichung des Medikamentes, regelmäßig bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 63, Abschnitt 4.1	<p>Anmerkung:</p> <p>In Abschnitt 4.1 der Nutzenbewertung geht der G-BA auf den Zulassungsstatus von Givosiran ein und setzt diesen in Verhältnis zur Studienpopulation.</p> <p>Dabei merkt der G-BA an, dass durch die ENVISION-Studie keine Daten für jugendliche AHP-Patienten vorliegen und dass Daten zu Subtypen der AHP, die nicht der AIP zugeordnet werden, begrenzt sind.</p> <p>Dass keine bzw. unzureichende Daten für diese Patienten in der Studie erhoben wurden ist wahrscheinlich durch die Merkmalsverteilung der Erkrankung zu erklären. In der Regel sind die AHP-Patienten beim Auftreten erster Symptome bzw. bei Diagnose bereits erwachsen (2.-4. Lebensdekade), junge Patienten unter 18 Jahren sind sehr selten (7, 8). Zudem ist die Mehrheit der AHP-Patienten (~ 90%) von einer AIP betroffen, die anderen Subtypen sind weniger prävalent (1, 9, 10).</p> <p>Zudem merkt der G-BA an, dass die Studienteilnahme auf Personen beschränkt war, die unter rekurrenten Attacken litten, obwohl die Zulassung von Givosiran alle AHP-Patienten umfasst.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wird die Phase-III Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) herangezogen. Laut Einschlusskriterien konnten in die Studie Patienten ≥ 12 Jahre mit einer dokumentierten Diagnose einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP), einschließlich einer akuten intermittierenden Porphyrie (AIP), einer hereditären Koproporphyrinurie (HCP), einer Porphyria variegata (PV) oder einer ALAD-Mangel-Porphyrinurie (ADP) eingeschlossen werden.</p> <p>Die Studienpopulation besteht jedoch nur aus erwachsenen Patienten ab 18 Jahren, von denen ungefähr 95% eine akute intermittierende Porphyrie aufweisen. 5 Patienten der insgesamt 94 Patienten der Studie weisen eine der selteneren AHP-Formen auf.</p> <p>Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Studienergebnisse bestehen unter anderem aufgrund des Umstandes, dass keine Patienten zwischen 12 und 18 Jahren und nur sehr wenige Patienten mit seltenen AHP-Formen in die Studie eingeschlossen werden konnten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie eingangs angemerkt, handelt es sich bei der AHP um eine heterogene Erkrankung, deren Symptomatik, u. a. was die Häufigkeit von akuten Attacken und/oder das Auftreten beeinträchtigender chronischer Symptome betrifft, patientenindividuell stark variiert. Viele Patienten mit einer charakteristischen AHP-Mutation werden bei uns in der Klinik nicht gesehen, da sie keine Symptome aufweisen und demnach nicht behandelt werden müssen. Wir wissen von einigen asymptomatischen Merkmalsträgern, da dies Verwandte von symptomatischen Patienten sind und genetisch getestet wurden, obwohl keine Symptome vorliegen. Diese Patienten werden nicht behandelt. Zudem werden auch keine Patienten behandelt, die in der Vergangenheit Symptome gezeigt haben, aber aktuell keine Symptome aufweisen bzw. keine Einschränkungen im Alltag erfahren.</p> <p>Bei uns im Zentrum werden insbesondere AHP-Patienten behandelt, die nachhaltig in ihrer Lebensführung durch die Erkrankung eingeschränkt sind und stark unter den Symptomen ihrer Erkrankung leiden. Dies sind überwiegend Patienten mit häufig wiederkehrenden Attacken. Da es keine Medikamente gibt, die dem Auftreten akuter Attacken entgegenwirken, leiden diese Patienten besonders unter ihrer Erkrankung und können nur beim Auftreten der Symptome mit Hämin, neben Analgesie oder Glukose-Infusion, behandelt werden. Daher sind diese Patienten derzeit in unbefriedigendem Maße behandelt. Aktuell ist Givosiran daher Patienten mit schweren und</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tacke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>häufigen Attacken mit häufigen Hospitalisierungen und/oder schweren neurologischen Symptomen vorbehalten. Die Therapieoption mit Givosiran steht nun den Patienten mit regelmäßigen schweren Attacken als Therapieoption zur Verfügung. Daher sollten aus klinischer Sicht insbesondere Patienten mit rekurrierenden Attacken mit Givosiran behandelt werden. Weiterhin kommen Patienten mit erheblichen chronischen Beschwerden (z. B. neurologische Symptome) und konsekutiver Einschränkung im Alltag für eine Behandlung mit Givosiran in Betracht. Bei Patienten, die keine und oder nur geringfügige Beschwerden berichten (z. B. krankheitsbedingte Fatigue, aber keine regelmäßigen Attacken und/oder starke Schmerzen), wird von einer Behandlung mit Givosiran in der Praxis abgesehen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrrias. Gastroenterology. 2019;157(2):365-81 e4.
2. Orphanet Emergency. Akute hepatische Prophyrie 2014 [Available from: https://www.orpha.net/data/patho/DE/Emergency_Akute-hepatische-Porphyrie-dePro12578.pdf].
3. Poblete Gutierrez P, Wiederholt T, Bolsen K, Gardlo K, Schnabel C, Steinau G, et al. Diagnostik und Therapie der Porphyrrien - Eine interdisziplinäre Herausforderung. Deutsches Ärzteblatt; 2004.
4. Alnylam Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.
5. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. New England Journal of Medicine. 2020;382(24):2289-301.
6. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Givosiran. 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf].
7. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med. 2014;127(12):1233-41.
8. Elder G. Hepatic porphyrias in children. Journal of inherited metabolic disease. 1997;20(2):237-46.
9. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. Hepatol Commun. 2019;3(2):193-206.
10. Bronisch O, Stauch T, Haverkamp T, Beykirch MK, Petrides PE. Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families. Ann Hematol. 2019;98(12):2683-91.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. habil. Stölzel, Klinikum Chemnitz GmbH

Datum	03.08.2020
Stellungnahme zu	Givosiran (Givlaari®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel Porphyriezentrum Klinikum Chemnitz gGmbH Chefarzt des Zentrums für Innere Medizin 2 Flemmingstraße D-09116 Chemnitz

2

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Akut Intermittierende Porphyrrie (AIP), als häufigste Unterform der Akuten Hepatischen Porphyrrien (AHP, ist Folge eines hereditären Defekts mit etwa halbnormaler Aktivität der Porphobilinogendesaminase (PBG), des dritten Enzyms der hepatischen Hämbiosynthese. Die klinische Manifestation der AIP erfolgt erst mit der Induktion des ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms, der Aminolävulinsäuresynthase 1 (ALAS1). Es kommt zur Überproduktion („Overproduction Disease“ Tschudy et al. Proc Natl Acad Sci. 53, 841-847, 1965) und Akkumulation von Aminolävulinsäure (ALS) und Porphobilinogen (PBG) stromaufwärts des defekten Enzyms. ALS und PBG werden als Neurotoxine diskutiert, die u.a. zu Bauch- und Extremitätenschmerzen, Lähmungen, psychiatrischen Symptomen und Hyponatriämie führen. Bonkovsky et al. konnten zeigen (Bonkovsky et al. Proc Natl Acad Sci. 68, 2725-2729, 1971), dass die intravenöse Applikation von Häm der Induktion der ALAS1 effektiv entgegenwirkt und das akute Krankheitsbild verbessert. Durch eine Lebertransplantation als - Ultima Ratio - wird die AIP geheilt. Da die wiederholte und</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronische Gabe von Hämarginat zu venösen Obliterationen, aber auch zum Wirkverlust führen kann, besteht der dringliche Bedarf nach einer anhaltenden und gut verträglichen Therapie, insbesondere für die Patienten mit chronischem Verlauf, die in Rettungsstellen oftmals bestens bekannt sind. Die Schmerzen erfordern nicht selten Opiate. Meist sind diese Erkrankten chronisch traumatisiert (Stölzel et al. Gastroenterology. 157, 365-381, 2019). Einige Patienten mit akuten Porphyrinen entwickeln rekurrend klinische Manifestationen und auch chronische Symptome. In der Explore - Studie (Gouya et al. Hepatology. 71, 1546-1558, 2019) wurde dies prospektiv und multizentrisch erfasst. Nicht selten haben die Patienten täglich Beschwerden und eine geminderte Lebensqualität. Die Explore Studie verdeutlicht, dass die Bezeichnung „Akute Porphyrrie“ den Kern für die vielen Patienten mit chronischen Symptomen nicht trifft.</p> <p>Ich betreue seit 30 Jahren Patienten (m/w) mit akuter Porphyrrie und überschaue die klinische und therapeutische Situation recht gut. Mit Givosiran (Givlaari) gibt es eine lang erwartete Therapie insbesondere für quälende Beschwerden (Schmerzen, Albträume, Halluzinationen).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das synthetische RNA Fragment Givosiran findet an N-acetylgalaktosamin gekoppelt den Weg in die Leberzelle und führt zum Abbau (silencing) der induzierten ALAS1 RNA (Chan A. Mol Ther Nucleic Acids. 4, e263, 2015). Die Enzymaktivität der hepatischen ALAS 1 wird nach subkutaner Applikation für etwa einen Monat normalisiert. Die ALA und PBG Konzentrationen sinken bis hin in den Normbereich. In der Envision-Studie (Balwani M. N Engl J Med 382;24, 2020) wurden 94 symptomatische Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie aus 18 Ländern prospektiv randomisiert entweder mit Givosiran 2,5 mg/kg Körpergewicht oder Placebo behandelt. Einschlusskriterien waren zwei oder mehr Attacken in den letzten 6 Monaten. Bei Patienten mit AIP konnte unter Givosiran (n = 46) gegenüber Placebo (n = 43) die auf 12 Monate hochgerechnete Häufigkeit von Attacken im Mittel um 74 % reduziert werden (primärer Endpunkt). Im Givosiran-Arm konnte ein signifikanter Abfall von ALA, PBG, des täglichen Schmerzscores und verringertes Bedarf an Hämtherapie gezeigt werden (sekundäre Endpunkte). Im Vergleich zu Placebo wurden vermehrt Hautreaktion am Injektionsort, Exanthem, Übelkeit, Fatigue, renale Nebenwirkungen (7 vs.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>15%) und erhöhte Serumaminotransferasen (2 vs. 15%) beobachtet. Der Anstieg der ALT über das 3fache der Norm wurde passager nach etwa 3 bis 5 Monaten registriert. Bei einem Patienten mit ALT Erhöhung > 9fach über der Norm wurde Givosiran beendet. 6 Monate später hatte sich die ALT normalisiert. Die Studie ist ein Meilenstein in der Behandlung der Akuten Porphyrien. Die Behandlung wird insbesondere den Patienten mit AIP mit wiederkehrenden klinischen Manifestationen und chronischen Symptomen gerecht. Meine Erfahrungen werden durch die Ergebnisse der Envision Studie bestätigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position G-BA: <i>„Nur in begrenztem Umfang liefert die Studie zudem Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patientinnen und Patienten mit den AHP-Subtypen Hereditäre Koproporphyrrie (HCP), Porphyria variegata (PV) und ALAD-Mangel-Porphyrrie (ADP)“</i></p> <p>Anmerkung: Obwohl in der Envision Studie überwiegend Patienten mit AIP eingeschlossen wurden, ist das therapeutische Prinzip auf die noch selteneren akuten Porphyrien (VP, HCP, ALADP) übertragbar. Auch diese Erkrankungen sind durch die Induktion der ALAS1 definiert. Sie gehören in die Gruppe der „Induzierbaren Porphyrien“. Die neuartig selektive Wirkung von Givosiran erreicht den pathophysiologisch auslösenden Punkt aller Akuten Porphyrien (AHP, VP, HCP, ALADP).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zulassung für alle Akuten Porphyrien</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wird die Phase-III Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) herangezogen. Laut Einschlusskriterien konnten in die Studie Patienten ≥ 12 Jahre mit einer dokumentierten Diagnose einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP), einschließlich einer akuten intermittierenden Porphyrie (AIP), einer hereditären Koproporphyrrie (HCP), einer Porphyria variegata (PV) oder einer ALAD-Mangel-Porphyrrie (ADP) eingeschlossen werden.</p> <p>Die Studienpopulation besteht jedoch nur aus erwachsenen Patienten ab 18 Jahren, von denen ungefähr 95% eine akute intermittierende Porphyrie aufweisen. 5 Patienten der insgesamt 94 Patienten der Studie weisen eine der selteneren AHP-Formen auf.</p> <p>Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Studienergebnisse bestehen unter anderem aufgrund des Umstandes, dass keine Patienten zwischen 12 und 18 Jahren und nur sehr wenige Patienten mit seltenen AHP-Formen in die Studie eingeschlossen werden konnten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die akuten Porphyrrien können sich mit Eintritt der Pubertät manifestieren. Es gibt zyklusabhängige Manifestationen, da insbesondere Progesteron einer der stärksten Induktoren der hepatischen Hämsynthese ist. Dies impliziert die Möglichkeit einer klinischen Manifestation durch die Induktion der ALAS1. Wenn auch sehr selten, sollte die Möglichkeit der Behandlung mit Givosiran ab dem 12. Lebensjahr bestehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wenn auch sehr selten, sollte die Möglichkeit der Behandlung mit Givosiran ab dem 12. Lebensjahr bestehen.</p> <p>Ich empfehle den Einsatz von Givosiran für:</p> <p>Prämisse: Es müssen immer die biochemischen Veränderungen überprüft und zugeordnet werden. Die Behandlung muss mit einem Porphyrizentrum koordiniert werden (Vier Augen Prinzip der Indikation).</p> <p>Indikation:</p> <p>Rezidivierende Attacken (3 und mehr pro Jahr) (Krankenhausaufnahme, Notfallbehandlung, Behandlung mit Hämarginat)</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chronische Symptome bei akuter Porphyrie (Schmerzen, neuropsychiatrische Symptome, Übelkeit, Antriebslosigkeit) Abhängigkeit von einer Hämtherapie	

Literaturverzeichnis

Stölzel U, Doss MO, Schuppan D (2019) Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology* 157:365-381.e4

Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al (2019) EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology* Baltim Md. <https://doi.org/10.1002/hep.30936>

Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, Doherty J, Bossenmaier I, Cardinal R, Watson CJ (1971) Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68:2725–2729

Schmitt C, Lenglet H, Yu A, et al (2018) Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med* 284:78–91

Seth AK, Badminton MN, Mirza D, Russell S, Elias E (2007) Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 13:1219–1227

Tschudy DP, Perloth MG, Marver HS, Collins A, Hunter G, Rechcigl M (1965) ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA: THE FIRST “OVERPRODUCTION DISEASE” LOCALIZED TO A SPECIFIC ENZYME. *Proc Natl Acad Sci U S A* 53:841–847

Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al (2020) Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med* 382:2289–2301

40:433–441

5.4 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.08.2020
Stellungnahme zu	Givosiran (Givlaari®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Givosiran (Givlaari®) von Alnylam Germany veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Givosiran ist zugelassen für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Die AHP ist eine seltene genetische Stoffwechselerkrankung, die zu potenziell lebensbedrohlichen Attacken mit sehr schweren Bauchschmerzen, Erbrechen und epileptischen Anfällen führen kann. Givosiran ist die erste zugelassene Therapie bei dieser Erkrankung.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle ausschließlich positive Effekte in der Kategorie Morbidität (Anzahl von Porphyrie-Attacken und Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C) und Lebensqualität (SF-12).</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um die Endpunkte ALA-Konzentration und PBG-Konzentration im Urin als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Der Ausschluss der Endpunkte ist aus Sicht des vfa unverhältnismäßig und widerspricht zugleich der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Zur Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren liegen auf Basis der pivotalen Phase-III- Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus einer 6-monatigen randomisierten, verblindeten und Placebo-kontrollierten Studienphase vor.</p> <p>In der Studie ENVISION traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den klinisch relevanten Endpunkt „Akute Porphyrie-Attacken“ sowohl für die Anzahl der Attacken bzw. die berechnete jährliche Attackenrate als auch für die Anzahl an Patienten ohne Attacke (Attackenfreiheit) ein statistisch signifikanter Vorteil von Givosiran gegenüber Placebo. Im Detail zeigte sich bezogen auf die einzelnen Attackenkomponenten ein statistisch signifikanter Vorteil von Givosiran gegenüber Placebo bei den Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, beurteilt durch die Patienten mittels Patient Global Impression of Change, unterstützen das Ergebnis im Endpunkt Porphyrie-Attacken: Im Givosiran-Arm wurde signifikant häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustands festgestellt.</p> <p>Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditätsendpunkte Schmerzintensität, Fatigue, Übelkeit und Gesundheitszustand mittels</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EQ-5D-VAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich für Givosiran gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil in der Physical Component Summary (PCS) des SF-12, der jedoch aufgrund unsicherer klinischer Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden kann. In der Mental Component Summary (MCS) des SF-12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Zusammenfassend werden die in der Kategorie Morbidität vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Givosiran gegenüber Placebo in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	05.08.2020
Stellungnahme zu	<i>Givosiran/Givlaari®</i>
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. - BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkte zur Lebensqualität: Porphyria Patient Experience Questionnaire (PPEQ)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Zulassungsstudie „ENVISION“ einen Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung des Einflusses der AHP-Behandlung auf die Alltagsaktivität entwickelt.</p> <p>Der PPEQ setzt sich aus acht Fragen zusammen, die sowohl die Veränderung von unterschiedlichen Aspekten des alltäglichen Lebens als auch die Zufriedenheit mit der aktuellen Therapie und die Möglichkeit, ein normales Leben zu führen, erfragen. Der G-BA bewertet die Auswirkungen auf Aktivitäten des alltäglichen Lebens als patientenrelevant, während Therapiezufriedenheit und -akzeptanz keine patientenrelevanten Endpunkte seien. Der G-BA zieht die Ergebnisse des PPEQ nicht zur Nutzenbewertung heran, da Unklarheiten hinsichtlich der Validität des Instruments bestehen.</p> <p>In den patientenrelevanten Fragen zur Veränderung des alltäglichen Lebens während des Studienverlaufs zeigt sich durchweg eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Givosiran-Behandlung.</p> <p>Es ist aus Sicht des BPI zu begrüßen, dass der pharmazeutische Unternehmer trotz des Charakters der AHP als eine sehr seltene Erkrankung einen indikationsbezogenen Fragebogen zur</p>	<p>Es bleibt weiterhin unklar, ob der PPEQ valide Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zulässt. Die Ergebnisse werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. - BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt und in der randomisierten kontrollierten ENVISION-Studie verwendet hat. Die Ergebnisse des PPEQ sollten bei der Bewertung des Zusatznutzens von Givosiran berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. - BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Givosiran (D-536)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. August 2020
von 10:00 Uhr bis 11:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alnylam Germany GmbH:**

Herr Schmeil
Frau Dr. Schönhart
Frau Dr. Baumann
Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk

Angemeldeter Teilnehmer der **Universitätsmedizin Berlin, Charité:**

Herr Prof. Dr. Tacke

Angemeldeter Teilnehmer des **Klinikums Chemnitz GmbH:**

Herr Prof. Dr. Stölzel

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Frau Dr. Templin

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses; wir haben heute wieder Anhörungstag. Wir beginnen mit Givosiran zur Behandlung der AHP. Wir haben als Basis des Stellungnahmeverfahrens die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Juli 2020, zu der Stellung genommen haben: Alnylam GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, Herr Professor Stölzel vom Klinikum Chemnitz, Herr Professor Tacke von der Charité, der BPI und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: zum einen Herr Schmeil, Frau Dr. Schönhart, Frau Dr. Baumann und Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk, dann müssten zugeschaltet sein Herr Professor Tacke von der Charité, Herr Professor Stölzel vom Klinikum Chemnitz – er fehlt noch, dann mache ich ein Fragezeichen dahinter –, vom BPI Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Templin und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Dann haben wir Sie alle, außer Herrn Professor Stölzel; wir passen auf, wenn er sich einloggt.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, auf die aus seiner Sicht maßgeblichen Punkte zur Dossierbewertung des G-BA vom 15. Juli 2020 einzugehen. Dann würden wir anschließend in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Schmeil (Alnylam Germany): Ich würde das gern übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, dann machen Sie es. Herr Schmeil, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Schmeil (Alnylam Germany): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Einen wunderschönen guten Morgen, auch in die Runde. Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns sehr, wieder bei Ihnen zu sein, um zu unserem neuen Wirkstoff Givosiran zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie Stellung zu nehmen.

Bevor wir das tun, möchten wir gern kurz das Team vorstellen, Herr Professor Hecken. Wenn ich Ihre Zustimmung dafür erhalten könnte, würden wir das an dieser Stelle gerne kurz tun.

Frau Dr. Schönhart (Alnylam Germany): Guten Morgen. Mein Name ist Natascha Schönhart. Ich bin die Medizinische Direktorin von Alnylam Deutschland.

Frau Dr. Baumann (Alnylam Germany): Guten Morgen auch von meiner Seite. Mein Name ist Bettina Baumann; ich bin im europäischen Market-Access-Team von Alnylam, wo ich unter anderem auch den AMNOG-Prozess begleite.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Schönen guten Morgen! Mein Name ist Hanne Bubendorfer-Vorwerk; ich bin System Director im Bereich Market Access und war an der Erstellung des Dossiers für Givosiran beteiligt.

Herr Schmeil (Alnylam Germany): Mein Name ist Hannes Schmeil; ich bin Geschäftsführer von Alnylam Germany GmbH. – Bevor ich Ihnen kurz einige Worte zur Firma und zum Präparat Givosiran mitteile, möchte ich im Namen des Teams gern noch erwähnen, dass wir uns

außerordentlich über die positive Nutzenbewertung des G-BA gefreut haben. Wir leiten daraus ab, dass der G-BA die klinischen Daten und den Wert dieses neuen Medikaments für die Porphyrie-Patienten entsprechend anerkennt.

Kurz zur Firma: Alnylam Pharmaceuticals ist nicht vollkommen neu am Start; uns gibt es seit 18 Jahren. Die Firma hat ihren Sitz in den USA. Derzeit beschäftigen wir 1.500 Mitarbeiter mit einem weltweit stark wachsenden Trend. Unsere Forschungsleistung, das, was uns im Kern zusammenhält, ist im Grunde genommen eine Technologie, die sich RNA-Interferenztechnologie nennt. Dabei handelt es sich um eine Methode, mit der man gezielt Gene, deren Stilllegen bzw. deren Aktivität regulieren kann. Diese bahnbrechende Entdeckung hat 2006 den Nobelpreis bekommen. Givosiran – der Handelsname von Givosiran ist Givlaari – ist bereits das zweite Präparat aus dieser Forschungspipeline der RNA-Interferenzprodukte. Zugelassen ist es für die Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Kurz zur Erkrankung: Die akute hepatische Porphyrie, kurz AHP, ist eine sehr seltene Erkrankung. Hervorgerufen wird sie durch einen Enzymdefekt in der Häm-Biosynthese, die in der Leber stattfindet. Dieses Häm wird für den Cytochrom P450-Stoffwechsel verwendet, also Vergiftungsreaktionen des Körpers. Patienten mit einer AHP leiden häufig unter extrem schmerzhaften und belastenden Attacken; diese können sogar lebensbedrohlich verlaufen. Die Patienten können aber auch zwischen den akuten Erkrankungsphasen – und das ist oft die Folge dieser Attacken – unter chronischen Symptomen wie Schmerzen, Übelkeit, Müdigkeit und Schwäche leiden, die sehr ausgeprägt sein können. Es kann bis zu Lähmungserscheinungen, Depressionen und Angststörungen kommen. Diese Symptome verhindern somit sehr häufig eine Teilhabe am sozialen Leben und beeinträchtigen die Lebensqualität dieser Patienten erheblich. Betroffen sind häufig Frauen und häufig Frauen im jungen Lebensalter bzw. in ihrer Lebensmitte. Eine kausale Behandlungsmöglichkeit bestand bis dato ausschließlich in der Lebertransplantation.

Konventionell beschränkt sich die Behandlung im Wesentlichen auf die Vermeidung der sogenannten Auslösefaktoren für diese Attacken sowie auf eine Akutbehandlung, wenn es zu einer Attacke kommt, mit Hämin-Arginat sowie mit entsprechenden, in der Regel sehr starken Schmerzmitteln wie zum Beispiel Opioiden. Mit Givlaari gibt es nun erstmals ein kausal eingreifendes Mittel. Damit können Attacken nicht nur behandelt, sondern verhindert werden, was künftig als Therapieziel zu fordern sein könnte. Wir dürfen also hier von einem Paradigmenwechsel in der Porphyrie sprechen.

Givosiran unterdrückt die Synthese des Enzyms ALAS1 – das ist die Aminolävulinsäure-Synthase 1; das ist das schrittbestimmende Enzym in der gesamten Synthesekette. Bei dieser Erkrankung ist dieses Enzym sehr stark hochreguliert. Dadurch entstehen im signifikanten Ausmaß diese neurotoxischen Metabolite ALA und PBG, die wiederum für das Auftreten der Attacken verantwortlich gemacht werden. Durch die Regulierung des Enzyms ALAS1 können diese Metabolite in den Normbereich abgesenkt werden.

Wir konnten in einer sechsmonatigen Doppelblindstudie mit Namen ENVISION, die zur Zulassung geführt hat – übrigens ist das die größte kontrollierte Studie bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie, in die 94 Patienten eingeschlossen worden sind – entsprechende Ergebnisse zeigen. Wir legen mit ENVISION eine qualitativ hochwertige Studie vor. Man muss sich überlegen: Die Erkrankung ist sehr, sehr selten, und dafür liefert sie einen vergleichsweise niedriges Verzerrungspotenzial. Givosiran konnte hier eine entsprechende Senkung der

Attackenraten um 73 Prozent gegenüber Placebo zeigen, wobei – und das ist besonders wichtig – die Hälfte der Patienten vollständig frei von Attacken war; was sich im Übrigen günstig auf die Lebensqualität dieser Patienten ausgewirkt hat. Außerdem konnte Givosiran zeigen, dass es sehr gut vertragen wurde und Nebenwirkungen meistens mild bzw. gut beherrschbar waren.

Wir haben auch schon Langzeitdaten vorliegen, und die ersten Zwischenergebnisse einer offenen Verlängerungsphase, die auf 30 Monate angelegt ist, zeigen das sehr eindrucksvoll: 99 Prozent der Patienten aus der Doppelblindphase sind in diese Studie eingegangen, und es hat sich gezeigt, dass die Attackenrate gegenüber der Doppelblindphase weiter und nachhaltig gesenkt werden konnte. Die Mehrheit der Patienten lebt dabei vollständig attackenfrei und die Behandlung wurde gut vertragen.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass wir mit Givosiran ein neues Medikament mit einem kausalen Wirkprinzip vorliegen haben, das sich auch in der Langzeitanwendung als hochwirksam und verträglich gezeigt hat. Es gibt den Patienten mit einer AHP, und zwar solchen mit akuten Attacken genauso wie denen mit chronischem Krankheitsverlauf, durch nachhaltige Besserung und Kontrolle der Erkrankung somit wieder Hoffnung auf Teilhabe am gesellschaftlichen Leben sowie eine gute Lebensqualität.

Damit danke ich Ihnen sehr herzlich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir stehen für Ihre Fragen gern zur Verfügung. – Konnten Sie mich gerade eben hören?

(Zuruf: Ja, wir hören Sie. Ich hoffe, Sie hören uns.)

Konnten Sie mich eben hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wunderbar. Hört man mich jetzt wieder? – Ich hatte gerade Tonprobleme. Ich hatte mich bedankt. Herr Schmeil, herzlichen Dank für diese Einführung.

Bevor ich Fragen von den Bänken zulasse, die erste Frage an Herrn Professor Tacke, vielleicht auch an Herrn Stölzel, wenn er mittlerweile zugeschaltet ist. Ich sehe ihn im Augenblick noch nicht. Mich würde interessieren, Herr Tacke, weil darauf in den Stellungnahmen Bezug genommen wurde, ob es Unterschiede bezüglich des Nutzens oder Schadens einer Behandlung mit Givosiran zwischen jugendlichen und erwachsenen Patienten oder zwischen Patienten mit unterschiedlichen Formen der AHP gibt. Dazu hatten Sie in der Stellungnahme einiges ausgeführt. Herr Stölzel hat das auch getan. Vielleicht können Sie uns dazu zwei, drei Takte sagen.

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Vielen Dank, dass Sie mich eingeladen haben, hier teilzunehmen. Ich bin Klinikdirektor für Gastroenterologie und Hepatologie an der Charité in Berlin. Ich kann, ehrlich gesagt, nur für den Erwachsenenbereich sprechen, weil die Jugendlichen von den Kollegen der Pädiatrie behandelt werden. Allerdings ist das eine echte Rarität. Typischerweise manifestiert sich die Porphyrie nach der Pubertät, sodass die Patienten dann doch 16, 17 Jahre alt sind. Das wäre das jüngste Alter, wenn das in der Klinik beobachtet wird. Typischerweise sind es junge Erwachsene, bei denen sich die Erkrankung manifestiert. – Die andere Frage von Ihnen war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die andere Frage war, ob es Nutzen- oder Schadensunterschiede bei Patienten mit unterschiedlichen Formen der AHP gibt. Der erste

Teil waren die Jugendlichen. Herr Stölzel hatte darauf hingewiesen – insofern waren sie dafür der falsche Adressat –, dass es die Möglichkeit der Behandlung ab dem 12. Lebensjahr geben solle, weil es zwar selten, aber immerhin auftretende Fälle gebe. Aber der zweite Komplex sind die unterschiedlichen Formen. Haben wir da die gleichen Effektrichtungen oder gibt es Unterschiede?

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Ich glaube, das ist aufgrund der Studien nicht ganz leicht zu beantworten, weil es eine seltene Erkrankung ist und die akut intermittierende Porphyrie in den Studien überrepräsentiert war, wo wir die belastbarsten Aussagen haben. Allerdings muss man sagen, das spiegelt auch die Realität in Deutschland wider. Der ganz überwiegende Teil der Patienten, von denen wir sprechen, das heißt, die mit sehr hohem Leidensdruck, rezidivierenden chronischen Schmerzattacken, mit häufigen Krankenhauseinweisungen, wären typischerweise von der akut intermittierenden Porphyrie betroffen. An unserem eigenen Zentrum haben wir Erfahrung mit zwei Patienten, die wir früh mit dem Präparat behandelt haben, eine mit einer klassischen akut intermittierenden Porphyrie, einer mit einer AHP. Die haben beide sehr gut angesprochen. Allerdings ist das, glaube ich, der Erkrankung selbst geschuldet, dass nicht alle Unterformen mit wirklich hohen Patientenzahlen in der Studie repräsentiert waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tacke. – Frau Dr. Baumann vom pU hat sich gemeldet. Bitte schön, Frau Baumann.

Frau Dr. Baumann (AInylam Germany): Vielleicht darf ich dazu etwas ergänzen. Wir hatten das auch mit der EMA besprochen. Die Studie war offen für Patienten ab 12 Jahre, und der Grund ist, dass der zugrundeliegende Pathomechanismus bei allen Patienten derselbe ist, also die gestörte Häm-Biosynthese, die zu erhöhter ALAS1-Aktivität führt, dann die Produktion der Neurotoxine, was wiederum zu diesen Attacken führt. Insofern hat das auch die EMA so gesehen, dass Givosiran über das breite Label gesehen zugelassen werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzend dazu noch Frau Dr. Schönhart vom pU.

Frau Dr. Schönhart (AInylam Germany): Danke schön. – Ich wollte noch ergänzen, dass der Wirkmechanismus von Givosiran bei allen AHP-Patienten gleichsam ansetzt. Die Patienten waren ab 12 Jahre in der Studie zugelassen, sodass auch von der EMA die gesamte Population ab 12 Jahre und Erwachsene zur Zulassung geführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Wenzel-Seifert und dann Herr Lenzen, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich hätte eine Frage genau zu diesem Themenkomplex. Es sind über 90 Prozent der Patienten mit einer intermittiert akuten Porphyrie, die anderen sind nur Einzelfälle. Entspricht dieses Verhältnis dem Vorkommen dieser Defekte? Ist das die häufigste Form? Sind die anderen so selten? Dass das in dieser Häm-Synthese alles unterschiedliche Enzyme sind, die betroffen sind, leuchtet ein. Ist es aber klinisch auch so, dass diese Unterformen in der Schwere der Erkrankung vergleichbar zur AHP sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Ich würde zunächst noch einmal Herrn Tacke das Wort geben. Er hat eben, wenn ich das richtig in Erinnerung

habe, gesagt, diese Überrepräsentanz in der Studie spiegelt eigentlich die Versorgungsrealität wider. Ich weiß aber nicht, ob ich das richtig abgespeichert habe, was die Schweregrade angeht. Vielleicht zunächst einmal Herr Tacke und dann der pU. – Bitte schön, Herr Professor Tacke.

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Nein, es ist vollkommen richtig, Herr Professor Hecken, wie Sie es dargestellt haben. Aus meiner Sicht spiegelt es die Häufigkeit der Erkrankung wider. Vielleicht kann man sich das so vorstellen: Das ist eine ganze Kette von Enzymen, die hintereinander geschaltet sind, die unterschiedliche Mutationen haben können, sodass die Vielzahl der Erkrankung auftritt. Es ist so, dass ein Teil der sehr spät ansetzenden Enzyme Defekte im milderen Verlauf hat oder einen atypischen Verlauf mit neurologischen Symptomen haben kann, wohingegen weit oben ansetzende Enzymdefekte offensichtlich sehr stark diese toxischen Metabolite anreichern lassen und dann diese Schmerzattacken auslösen.

Das Givosiran setzt tatsächlich oberhalb dieser ersten Kette an. Das heißt, es ist von der Logik, von der Biologie her zu erwarten, dass nachgeschaltete Defekte damit gut behandelt werden. Es ist aber tatsächlich so, dass das, was in der Studie untersucht wurde, in gewisser Weise das widerspiegelt, was wir in der Realität sehen. Ich stimme Ihnen zu: Wir können bei ganz seltenen Formen, von denen es in Deutschland einen bis fünf Patienten gibt, schlecht eine Aussage darüber treffen, wie wirksam das sein wird, gerade wenn die Symptomatik milder ist. Ich denke aber, dass diese Patienten wahrscheinlich nie in Kontakt mit dem Medikament kommen werden. Ich glaube, in der Medizinerschaft ist klar, dass es Patienten sein müssen, die sehr stark beeinträchtigt sind, die für eine solche Therapie infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tacke. – Ich habe gesehen, dass Herr Professor Stölzel jetzt zugeschaltet ist; herzlich willkommen, Herr Stölzel. Vielleicht können Sie aus Ihrer Sicht noch ergänzen. Wir haben eben die Frage erörtert, ob es einen Unterschied des Nutzens oder des Schadens einer Behandlung mit Givosiran zwischen jugendlichen und erwachsenen Patienten gibt. Sie hatten auf die sehr kleine, aber immerhin vorhandene Patientengruppe ab 12 Jahren hingewiesen, und wir haben gerade die Frage erörtert, wie das Verhältnis der Repräsentanz der unterschiedlichen Krankheitsausprägungen in der Studie ist, ob das im Prinzip der Versorgungsrealität und den Prävalenzen, wie sie sich in der Realität zeigen, entspricht. Herr Professor Tacke hat die Frage, ob das der Verteilung der Prävalenzen entspricht, dem Grunde nach bejaht. Er hat eben aber gesagt, er kennt nur Erwachsene oder jugendliche postpubertäre Jugendliche und konnte die Frage bezogen auf jüngere Patientinnen und Patienten nicht beantworten, weil er die in seiner Klinik nicht sieht. Sie hatten sich darauf in Ihrer Stellungnahme bezogen. Vielleicht können Sie dazu drei, vier Takte sagen, Herr Stölzel. – Dann will ich Frau Wenzel-Seifert fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, dann wäre Herr Lenzen und Frau Müller dran. – Herr Stölzel, bitte.

Herr Prof. Dr. Stölzel (Klinikum Chemnitz): Man weiß sehr gut, dass Geschlechtshormone, insbesondere das Progesteron, diesen Stoffwechselweg extrem stark induzieren. Insofern manifestiert sich diese Form erst nach der Pubertät. Wir wissen aber auch, dass es da Varianten gibt, dass die Pubertät auch einmal vorzeitig eintritt. Ich habe solche Fälle nicht gesehen, aber es ist prinzipiell möglich, dass solche Patienten dann klinisch erkranken. Es wäre schade, wenn es für solche Patienten eine Restriktion gebe, wenn man die nicht behandeln dürfte; selbst wenn die Wahrscheinlichkeit, dass wir damit konfrontiert werden, außerordentlich gering ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Stölzel. – Frau Wenzel, ist Ihre Frage beantwortet? – Ja. Okay. – Dann habe ich Herrn Lenzen und Frau Müller. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe auch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer; und zwar geht es um die Krankheitsschwere. Sie hatten in Ihren Stellungnahmen dargestellt, dass viele Patienten nur sehr leicht betroffen sind, wenige intermittierende Krisen haben, dass zwischen den Attacken teilweise mehrere Jahre liegen können. Von daher würde mich interessieren, bei welcher Krankheitsschwere bzw. Schubfrequenz Sie eine prophylaktische Therapie überhaupt beginnen würden. Und: Wie erfolgreich ist in der bisherigen Therapiepraxis die Vermeidung zum Beispiel von Triggern, zum Beispiel durch bestimmte Medikamente für die Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenzen. – Dann würde ich mit Herrn Tacke beginnen, dann Herr Stölzel. – Herr Tacke, bitte.

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Sie haben vollkommen recht. Für einen Teil der Patienten ist tatsächlich dieses Konzept des Vermeidens von Triggern und vielleicht eine Analgetika-Therapie, wenn Beschwerden auftreten, ein vollkommen gangbarer Weg. Ich glaube, für die Anwendung von Givosiran sprechen wir tatsächlich von Patienten, die häufige Schübe und eine schwere Beeinträchtigung im Alltag haben, sei es durch neurologische Beschwerden oder durch Schmerzsyndrome. Das ist sicherlich ein kleiner Teil der Patienten. Die Frage ist, wo man die Grenze zieht, wann man so etwas einsetzen würde: Ich glaube, das wären in der Wirklichkeit wahrscheinlich etwas mehr als vier Schübe im Jahr oder vier Schübe und mehr im Jahr, die zu einer Hospitalisierung führen. Das sind tatsächlich ganz dramatische Aufnahmen.

Die Patienten kommen in die Notaufnahme mit schwersten Bauchschmerzen. Wenn die Diagnose feststeht, wird zwar die Diagnose insofern noch einmal bestätigt, dass man aus dem Urin noch mal die Porphyrine bestimmt, aber letztlich bekommen sie hochdosierte Schmerzmittel – das sind typischerweise Opiate –, sie bekommen dann Glukoseinfusionen und zurzeit Hämin-Infusionen, bleiben aber meistens vier Tage stationär. Ich glaube, wenn sich so etwas häuft, dann wären das Kandidaten für eine solche prophylaktische Behandlung. Das wäre meine Einschätzung. Das betrifft insbesondere die Frauen. Herr Professor Stölzel hat auf die Hormonabhängigkeit der Schübe oder der Häm-Biosynthese hingewiesen. Wir haben einzelne Patientinnen, die tatsächlich einmal im Monat quasi zyklusabhängig solche Schübe entwickeln. Das wären Patienten mit zwölf Schüben im Jahr, die enorm davon profitieren würden, wenn sie eine prophylaktische Behandlung bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tacke. – Herr Professor Stölzel, bitte.

Herr Prof. Dr. Stölzel (Klinikum Chemnitz): Die Frage der Vermeidung von Triggerfaktoren steht ganz vorn. Wir nehmen das akribisch auseinander und versuchen, die Triggerfaktoren zu finden. Dazu gehört beispielsweise die Einnahme von alternativen Heilmitteln, die über Zytochrome metabolisiert werden. Wir wissen, dass Diät-/Fastenkuren, starker Stress – physischer Stress –, Infektionen dazu beitragen. Das wird sozusagen ganz sorgfältig abgearbeitet, um diese Faktoren zu finden. Es gibt trotzdem Patienten, bei denen das nicht von Erfolg gekrönt ist, die dann wieder in den Rettungsstellen landen. Diese Patienten sind in großen Kliniken bekannt, dass sie monatlich oder vierteljährlich in den Aufnahmestationen mit

stärksten Schmerzen ankommen, Opiate brauchen und intensivmedizinisch betreut werden. Diese rekurrenden Verläufe, die man etwa bei 8 Prozent des Gesamtkollektivs erwartet, verschlechtern sich mit jedem klinischen Schub etwas, weil jeder intensivmedizinischer Aufenthalt dazu führt, dass ein zentraler Venenkatheter gelegt werden muss. Das Hämarginat macht Venenobliterationen-Schäden. Am Schluss haben diese Patienten nicht einen einzigen venösen Zugang übrig, sodass man arteriell Blut entnehmen muss. Diese rekurrenden Fälle sind die Indikationen, bei denen man weiß, dass sich die Zahl der klinischen Manifestationen vermindert, dass sie nicht mehr in dieser Häufigkeit dann krank werden. Das ist praktisch die Indikation dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Lenzen, ist die Frage damit beantwortet? – Okay. – Ich sehe jetzt Frau Bubendorfer-Vorwerk, dazu vermute ich. Bitte schön, Frau Bubendorfer-Vorwerk vom pharmazeutischen Unternehmer, dann geht es weiter mit Frau Müller, Frau Kallenbach, Frau Wenzel-Seifert. – Bitte schön, Frau Bubendorfer.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Vielen Dank. – Ich möchte gerne dazu ergänzen. Herr Professor Tacke hat gesagt, dass die Patienten eher so gesehen werden, dass sie mindestens vier Attacken pro Jahr haben. Ich wollte ergänzen, dass das genau der Patientenpopulation entspricht, die in der Studie eingeschlossen war. Das Einschlusskriterium war, dass die Patienten mindestens vier Attacken pro Jahr hatten bzw. eine Attackenrate von vier pro Jahr aufwiesen. Im Mittel hatten diese Patienten sogar elf Attacken pro Jahr. Wie wir das sehen – und das haben wir von den klinischen Experten herausgehört und mitgenommen –, sind das genau die Patienten, für die ein besonders hoher Bedarf an therapeutischen Maßnahmen besteht, weil so etwas wie Triggervermeidung aktuell nicht ausreichend ist, um die Attackenrate effektiv zu senken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Klarstellung und Präzisierung. – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Kallenbach, Frau Wenzel-Seifert. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragenkomplexe. Der eine bezieht sich auf das, was vorhin angesprochen wurde. Herr Professor Stölzel war am Anfang noch nicht dabei. Es war die Frage, wie sich das mit den jugendlichen Patienten verhält. Wir haben jetzt von Ihnen, Herr Professor Stölzel, gehört, es tritt eigentlich mit Beginn der Pubertät wegen der Progesteronbetonten zweiten Zyklusphase bei Mädchen auf. Jetzt hat der pU, Frau Baumann, ausgeführt, dass bezüglich der Pathophysiologie, der Erkrankung und der Pharmakodynamik eine gleiche Wirksamkeit bei Jugendlichen zu erwarten sei. Dazu hätte ich noch eine kleine Nachfrage: Wie würden Sie das bezüglich der Pharmakokinetik erwarten, also des Verhaltens des Arzneimittels im Körper, Verteilung usw.? Würden sie Unterschiede bei Jugendlichen und bei jungen Erwachsenen erwarten? – Erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf das, was bezüglich der Trigger diskutiert wurde, dass viele Trigger vermeidbar sind und dass Patienten, die sie gut vermeiden können, unter Umständen dieses Givosiran nicht benötigen, wenn nicht mehr als vier Attacken pro Jahr auftreten, was ein ungefähre Anhaltswert ist. Meine Frage dazu: Bestimmte Trigger lassen sich vermeiden, wie zum Beispiel Johanniskraut, Rauchen. Andere Trigger sind schwerer zu vermeiden: Stress, denke ich, kann man versuchen, zu vermeiden, ist aber nur bedingt möglich, aber zum Beispiel solche Dinge wie Operationen. Das sind Dinge, die möglicherweise nicht vermeidbar

sind. Wie sehen Sie in solchen Situationen die Rolle von Givosiran, wenn zum Beispiel notwendige Operationen anstehen und dann eine entsprechende Attacke zu befürchten ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Stölzel, dann Herr Tacke, bitte.

Herr Prof. Dr. Stölzel (Klinikum Chemnitz): Nehmen wir einen stabilen Gesunden, der vielleicht einmal im Leben solche klinischen Manifestationen hatte. Das ist erkannt worden, und der Patient ist dann in einer stabilen Situation und braucht nun zum Beispiel eine Colozystektomie oder eine Appendektomie oder einen Gelenkersatz. Solche Dinge sind hervorragend zu managen. Man sucht Medikamente aus, die nicht porphyrinogen sind. Man hat dazu einen Katalog. In dieser Situation würde man Givosiran prinzipiell nicht benötigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stölzel. – Herr Tacke ergänzend.

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Dem kann ich mich unbedingt anschließen. Wir wissen, dass bestimmte Präparate, zum Beispiel Barbiturate, wie sie früher auch in der Anästhesie verwendet wurden, können das triggern. Die würde man nicht einsetzen. Givosiran ist vom Verständnis her ein Präparat, das nicht sofort wirkt, sondern erst die Transkription hemmen muss. Das heißt, das wäre etwas für die chronische und für die Langzeitanwendung, nicht für die Verhinderung eines vorhersehbaren Ereignisses oder Triggers. Von daher würde ich in der Therapie da keine Rolle für das Givosiran sehen. – Ich glaube, zur Pharmakokinetik müsste sich der Hersteller äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den Hersteller? – Erster Teil der Frage von Frau Müller, Pharmakokinetik, 12-Jährige und Erwachsene? – Frau Schönhart, bitte.

Frau Dr. Schönhart (Alnylam Germany): Die Fachinformation sieht vor, dass mit einer Dosis von 2,5 mg/kg bei Jugendlichen ab 12 Jahren eine ähnliche Exposition erwartet wird wie bei Erwachsenen mit demselben Körpergewicht, um auf die Pharmakokinetikfrage zurückzukommen.

Frau Dr. Müller: Also, die Bioverfügbarkeit ist vergleichbar und in der Fachinformation entsprechend festgehalten.

Frau Dr. Schönhart (Alnylam Germany): Genauso ist es.

Frau Dr. Müller: Okay, dann haben wir letzten Punkt auch geklärt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Wenzel-Seifert, Sie jetzt dazu habe ich gesehen. Sie standen ohnehin auf der Rednerliste, ich würde Sie vorziehen, und danach kämen Frau Kallenbach und Herr Lenzen.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es bezog sich eigentlich auf den Themenkomplex der Schwere und wann man das Givosiran einsetzt. Da sind wir mittlerweile auch wieder. Ein wichtiger Trigger, habe ich gelesen, seien Infekte, die nicht unbedingt vermeidbar sind. Vielleicht kann dazu noch etwas gesagt werden, inwiefern Infekte her triggend wirken.

Die andere Frage ist: Herr Professor Tacke, Sie hatten angeführt, vier akute Ereignisse mit stationärer Behandlung. Hier sind Patienten eingeschlossen oder unterschiedlich behandelt

worden. Es gab diese Operationalisierung, dass teilweise dieses Hämin i. v. sogar zu Hause gegeben wird. Da hätte ich gern gewusst, wie ich mir das vorstelle; dann in der Notfallaufnahme bzw. in der Praxis und die dritte Gruppe dann erst im Krankenhaus. Sind das aus Ihrer Sicht teilweise Patienten, die eigentlich nicht mit Givosiran behandelt würden? Oder wie wird überhaupt entschieden, wer welche Behandlung bekommt bzw. – das wäre dann eine Frage an den pU – wie wurde das in dieser Studie beschrieben? Die Patienten haben ein E-Diary geführt und ihre Symptome und die Attacken vermerkt. Ich nehme an, sie haben dann Rücksprache mit den behandelnden Ärzten geführt. Wie kann ich mir das vorstellen? Wer hat entschieden, nach welchen Bedingungen oder welchen Kriterien wer wie behandelt wird, zu Hause, beim Arzt bzw. im Krankenhaus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wenzel-Seifert. – Ich würde mit dem pU beginnen. Wenn er die konkreten Einschlüsse erklärt hat, können, glaube ich, die Praktiker besser beurteilen, ob das lege artis ist. – Wer möchte für den pU beginnen? – Frau Bubendorfer, bitte schön.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Vielleicht kann ich dazu noch einmal ausführen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten ist tatsächlich hospitalisiert worden bzw. hat eine Behandlung in Form einer Notfallbehandlung erhalten. Dass es da Unterschiede gibt, ist sicherlich auch länderspezifisch gewesen und hängt mit der Erfahrung der behandelnden Ärzte zusammen, auch mit der Art und Weise, wie die Patienten behandelt werden möchten. Sicherlich ist es so, dass die Ärzte mitunter sehr gut darauf vorbereitet sind, wenn einige Patienten regelmäßig diese Attacken haben, sodass das durch eine Notfallbehandlung behandelt werden kann. Nichtsdestotrotz haben viele Attacken einer Hospitalisierung bedurft, und das ist sicherlich auch davon abhängig, wie der Patient selber seine Schmerzen bzw. seine Symptome wahrnimmt. Das haben wir auch so in der Studie gesehen, weshalb die überwiegende Mehrheit – ich glaube, mehr als 80 Prozent – entweder hospitalisiert oder notfallmäßig behandelt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bubendorfer-Vorwerk. – Jetzt die Praktiker dazu. Fangen wir mit Herrn Tacke an, dann Herr Stölzel. – Bitte schön, Herr Professor Tacke.

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Frau Wenzel-Seifert, ich glaube, Ihre Frage ging ein wenig in die Richtung: Wann ist denn eine Attacke eine Attacke? Wenn ich mich richtig entsinne, war das in der Studie definiert: Man musste entweder stationär aufgenommen werden, man musste notfallmäßig Hämin-Infusionen bekommen, oder man hat die Notaufnahme aufgesucht. Ich glaube, ein Problem dabei ist, dass es tatsächlich über viele Länder ging, in denen die Behandlungskonzepte abweichen, wie viel man ambulant und wie viel man stationär machen kann. In Deutschland, glaube ich, würde man mit so einer Schmerzattacke traditionell stationär aufgenommen werden. In Amerika werden teilweise schwere Sichelzellerkrankungen bei Patienten, die bekannt sind, aus der Notaufnahme heraus semiambulant gemanagt.

Ich würde das eher so sehen, dass quasi nicht beherrschbare Schmerzempfindung zu einer stationären Aufnahme führt. Das ist für mich eine Attacke. Das war eigentlich das, was in der Studie widerspiegelt wurde oder wo die Studienkriterien das widerspiegeln, was wir auch als ... (akustisch unverständlich) bezeichnen würden. Die prophylaktische Hämin-Gabe war meines Wissens in der Studie möglich. Ich wusste nicht, dass das in Deutschland jemand durchführt. Herr Professor Stölzel kann das noch ergänzen. Wir führen am Zentrum keine

prophylaktische Hämin-Gabe durch. Der Grund dafür ist, dass es zum einen nicht zugelassen ist, zum anderen ist es ein extrem venenreizendes Präparat, weil es einen sehr hohen Eisenanteil hat. Das heißt, auf Dauer gefährden Sie damit wirklich den Venenstatus der Patienten. Sie können es nur intravenös anwenden, und damit ist es für die Prophylaxe aus meiner Sicht ungeeignet. Es gibt auch keine Studiendaten, die einen Vorteil in der Prophylaxe sehen würden. Ich glaube, die prophylaktische Hämin-Gabe ist in Deutschland nicht gebräuchlich. Die Attacken sind, glaube ich, in der Studie so definiert worden, wie wir auch eine Attacke definieren würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tacke. – Jetzt habe ich eine Nachfrage dazu von Frau Wenzel-Seifert, danach würde ich Herrn Stölzel ergänzend drannehmen, Frau Bubendorfer-Vorwerk, aber zuerst einmal Frau Wenzel, die Nachfrage bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht kann das Frau Bubendorfer auch gleich noch klären. Ich habe das so verstanden, dass diese Hämin-Behandlung i. v. nicht prophylaktisch war, sondern auch im Rahmen eines akuten Ereignisses, der akuten Schmerzen. Sie haben jetzt gesagt, das macht man in Deutschland nicht, aber gegebenenfalls durchaus in den Vereinigten Staaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann zunächst Frau Bubendorfer-Vorwerk, dann Herr Stölzel.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Genau. – Einmal zu dem Punkt der Hämin-Verabreichung bei einer Attacke im häuslichen Umfeld: Das war tatsächlich eine Akutbehandlung, also eine Behandlung der Akutsituation bzw. Notfallsituation, um die Attacke zu behandeln. Dabei handelte es sich nicht um eine prophylaktische Behandlung. Die war nämlich während der Studiendauer nicht zugelassen. Dennoch kann ich bestätigen, dass rund 40 Prozent der Patienten, die in der Studie waren, im Vorfeld prophylaktisch behandelt worden sind. Es stimmt, an sich ist die prophylaktische Behandlung mit Hämin in Deutschland nicht vorgesehen. So steht es in der Fachinformation, und so haben wir es auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA erörtert. Nichtsdestotrotz zeigt es zu einem gewissen Punkt, welcher hoher therapeutischer Bedarf für diese Patienten besteht. Deshalb hatte man diese Patienten auch eingeschlossen.

Wenn man sich die Baselinecharakteristika dieser Patienten anschaut, sieht man, dass es diesen Patienten besonders schlecht geht. Sie hatten besonders hohe wiederkehrende Attackenraten. Diese betragen bis zu 38 Attacken pro Jahr. Deshalb hatte man diese Patienten wahrscheinlich im Vorfeld der Studie prophylaktisch mit Hämin behandelt. Aber wir haben das verstanden und von den Klinikern mitgenommen, dass diese prophylaktische Behandlung mit Nebenwirkungen behaftet ist und zu Abhängigkeiten führen kann, weshalb das in Deutschland nicht zulassungskonform ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stölzel.

Herr Prof. Dr. Stölzel (Klinikum Chemnitz): Es gibt in Deutschland einige Behandlungseinrichtungen, die kranke Patienten betreuen und wöchentlich dieses Hämoglobin applizieren. Mir fallen sofort drei Orte ein, in denen das erforderlich war, weil diese Patienten spätestens nach einer oder zwei Wochen wieder krank, wieder symptomatisch

waren, und dann haben sie diese wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Infusionen erhalten. Sie können sagen: Okay, das ist eine Bedarfsbehandlung, Sie können aber auch sagen, dass man dem nach einer Woche zuvorkommt und können das als prophylaktisch bezeichnen. In Deutschland ist das relativ selten und in Amerika – das ist schon erwähnt worden – macht man das häufiger, dass diese Patienten diese Prophylaxe erhalten.

Die Erkenntnisse aus vielen Jahren – diese Behandlung wird seit 1971 durchgeführt – zeigen, je häufiger man dieses Hämarginat gibt, umso mehr ist es erforderlich, weil dieses Häm toxisch ist. Es induziert seinen eigenen Stoffwechselprozess, sodass man es am Anfang vierteljährlich gibt, dann endet man bei einer wöchentlichen und 14-tägigen Gabe, und am Schluss wirkt es nicht mehr. So sind die Erkenntnisse international zu verstehen. Deshalb ist diese Applikation von Hämarginat in gewisser Weise eine Sackgasse, weil dort freie Radikale – – Das toxische Potenzial dieser Substanz erkennt man auch daran, dass es die Patienten am Anfang noch über eine Vene bekommen können, später wird ein Port implantiert. Dann ist auch der Port durch venöse Thrombosen verschlossen, und schließlich bekommen sie eine Art Dialyseshunt gelegt, weil dieses Hämarginat solche toxischen Wirkungen hat und diese wiederum die Häm-Synthese induzieren. Es kommt also in gewisser Weise zu einem circulus vitiosus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Stölzel. – Dazu jetzt noch einmal Frau Wenzel-Seifert, dann machen wir weiter mit Frau Kallenbach und Herrn Lenzen, die schon lange warten. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank für die Ausführungen. – Ich wollte nur noch einmal nachfragen: Sie sagten eben, dass 40 Prozent bereits solche Häm-Prophylaxen bekommen haben. Dann ist das ein Zeichen dafür, dass es besonders schwer betroffene Patienten sind; denn nur die bekämen diese dauerhafte Therapie, wenn das solche Auswirkungen hat. Ist das richtig so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Nicken bei Herrn Stölzel, was wir protokollieren, bei Frau Bubendorfer-Vorwerk, Herr Tacke lächelt freundlich und hat jetzt auch genickt, dann ist die Frage beantwortet. Wir protokollieren das Nicken. – Frau Kallenbach, bitte, und dann Herr Lenzen.

Frau Misevic-Kallenbach: Ich habe zwei Fragen, die sich an den pharmazeutischen Unternehmer richten. Die eine gehört noch zum Themenkomplex der Porphyrrie-Attacken. Dazu möchte ich fragen, wie mit Porphyrrie-Attacken umgegangen wurde, die mit anderen Medikamenten behandelt wurden. Hier haben wir in der Nutzenbewertung Diskrepanzen in der Definition der Kategorien festgestellt.

Meine andere Frage bezieht sich auf die Auswertung der Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit. In den Studienunterlagen wurde ausgiebig beschrieben, wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde. Wir konnten aber keine Angaben zum Anteil der fehlenden Werte identifizieren, und ich möchte Sie bitten, dass Sie dazu noch einmal ausführen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Bubendorfer-Vorwerk.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Können Sie den ersten Teil Ihrer Frage noch einmal wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kallenbach, bitte noch einmal.

Frau Misevic-Kallenbach: Meine Frage bezog sich auf Porphyrie-Attacken, die mit anderen Medikamenten behandelt wurden, also nicht mit Hämin, die nicht im Krankenhaus behandelt wurden und die keine Notfallbehandlung benötigen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bubendorfer.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Diese Art von Attacken – sie wurden insgesamt mit erfasst – wurde mit Analgetika behandelt, unter anderem mit Opioiden. Diese Patienten wurden nicht mit Hämin behandelt. In der Definition des primären Endpunkts, den wir in der Studie bzw. im Dossier dargestellt und über den wir auch den Zusatznutzen abgeleitet haben, wurden diese Attacken nicht berücksichtigt. Dabei handelte es sich um Attacken, die mit Hämin behandelt worden sind, und das entweder im Rahmen von Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder, wie ich vorhin schon angemerkt habe, zu einem geringen Teil auch zu Hause. Das spiegelt sich im Endpunkt der Hämin-Verabreichung wider. Da konnten wir sehen, dass Patienten, die mit Givosiran behandelt worden sind, signifikant weniger Hämin bekommen haben. Ich möchte noch einmal betonen, dass es sich hierbei um eine Akutbehandlung mit Hämin gehandelt hat, eben als Reaktion auf die akuten Attacken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bubendorfer. – Ich frage Frau Kallenbach: Reicht das?

Frau Misevic-Kallenbach Ja, danke für die Bestätigung, dass die Attacken auch erfasst und entsprechend in allen Attacken ausgewertet wurden. In den Endpunkten müssten die enthalten sein. – Die zweite Frage wiederhole ich kurz noch einmal. Das war der Anteil der fehlenden Werte in den Auswertungen zu Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Bubendorfer.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Das kann ich Ihnen ad hoc nicht sagen. Das müsste ich nachsehen, das könnten wir nachreichen. Ich weiß, das ist im CSA enthalten und ich weiß auch, dass die Rate an Patienten mit fehlenden Werten sehr gering war. Das liegt daran, dass die Patienten täglich ihre Symptome bewertet haben – ich nehme jetzt beispielhaft die Schmerzen –, dass die täglich ausgewertet und zu wöchentlichen Scores zusammengefasst worden sind. Ein wöchentlicher Score ist ermittelt worden, wenn mindestens vier Werte in der Woche im Rahmen der elektronischen Dokumentation erfasst wurden. Da kam es nahezu zu keinen fehlenden Werten. Aber das können wir gerne nachschauen und gegebenenfalls nachreichen; denn diese Information haben wir definitiv vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bubendorfer. – Ich frage jetzt noch mal Frau Kallenbach: Ist das okay?

Frau Misevic-Kallenbach: Ich kann noch kurz erklären, woher meine Frage kommt, und zwar bezieht sich das genau auf die Bildung der Wochenwerte. Da hier in der Kaskade definiert war, wenn soundso viel Werte vorhanden waren, dann das, dann das, dann das, was erklärt, dass in der Analysepopulation der Anteil der fehlenden Werte sehr gering erscheint, weil Sie diese Regeln hatten. Mich interessiert aber: Wie häufig wurden diese Regeln angewandt? Also, wie

häufig waren vier Werte vorhanden, um dann einen Wochenwert zu bilden? Wie häufig waren weniger als vier Werte vorhanden, um einen Wochenwert zu bilden und ein anderer Wochenwert wurde stattdessen eingesetzt? Das war eigentlich meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bubendorfer, Ergänzung dazu?

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Wie viele Werte bei der Wochenwertbildung vorlagen, kann ich Ihnen jetzt nicht im Detail für jeden Patienten sagen; das müssten wir noch einmal nachfragen. Was ich sagen kann, ist, dass die Werte von den vorherigen Wochen so nicht übernommen worden sind. Es ist jedenfalls mein Kenntnisstand, dass, wenn weniger Werte als vier Werte vorhanden waren, dann wurde dieser Wochenwert von den Patienten zu dieser Woche nicht berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bubendorfer. – Dann gehen wir zu Herrn Lenzen und dann Frau Wenzel-Seifert. – Herr Lenzen, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage bezieht sich auf die gleichen Endpunkte, die Frau Kallenbach gerade erwähnt hat, also die mittels numerischer Ratingscale erfassten Endpunkte Schmerz, Fatigue und Übelkeit. Sie haben die Baselinewerte für diese Endpunkte aus den Tagen ohne Attacken gebildet. Können Sie dafür bitte einmal die Rationale erläutern? Das entspricht eigentlich nicht der Lebensrealität der Patienten, und führt das dann nicht automatisch zur Überschätzung der Effekte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bubendorfer.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Wir haben uns dafür entschieden, diese Werte ohne Attacken darzustellen, denn – das haben wir jetzt erläutert und in der Stellungnahme dargestellt – die Attacken treten patientenindividuell auf. Da wäre es möglich gewesen, dass in diesem Beobachtungszeitraum, in dem die Baselinewerte erhoben worden sind, diese Ereignisse unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen hätten vorkommen können und es dann gegebenenfalls zu Verzerrungen zwischen den Behandlungsarmen kommen könnte. Deshalb hat man den konservativen Ansatz gewählt und die Tage ohne die Attacken bei der Bestimmung der Baselinewerte herangezogen. Auf diesen Punkt sind wir auch in der Stellungnahme eingegangen. Trotzdem wurden die Baselinewerte an Tagen mit akuten Attacken berücksichtigt. Es war, wie zu erwarten, so, dass diese Werte etwas höher waren, aber sie waren auch nicht signifikant unterschiedlich, sodass wir insgesamt davon ausgehen, dass, selbst wenn die Attacken berücksichtigt werden würden, die Attackenfreiheit an sich von den Baselinewerten bei den Symptomen ähnlich sind und die Realität der Patienten widerspiegeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bubendorfer. – Herr Lenzen, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Lenzen: Vielen Dank für die Antwort. – Dann würde ich gerne meine zweite Frage anschließen; sie bezieht sich auf die Dosierung. Laut Fachinformation ist eine Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Ich habe dem Studienprotokoll bzw. den Amendments, den Änderungen des Studienprotokolls, entnommen, dass für die offene Extensionsstudie die

Dosierung auf 1,25 mg/kg herabgesetzt wurde. Könnten Sie auch dazu bitte die Rationale erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenzen. – Ich habe jetzt Frau Schönhart. Bitte schön, Frau Schönhart.

Frau Dr. Schönhart (Alnylam Germany): Es ist korrekt, dass die Dosierung auf 1,25 mg/kg reduziert wurde, wenn Patienten in der Open-Label-Extentionsstudie begonnen haben, also nach der Doppelblindphase. Diese Dosierung wurde gemacht, damit man zu 1,25 mg/kg zusätzliche Daten generieren kann. Man hat aber nach den ersten sechs Monaten gesehen, dass die Wirksamkeit mit den 2,5 mg/kg besser ist. Das hat sich auf die analysierte Attackenrate, auf den Hämin-Verbrauch und auf die Delta-Aminolävulinsäurespiegel und Porphobilinogenspiegel ausgewirkt. Man hat sich dann entschlossen, dass im Amendment 5 wieder alle Patienten auf 2,5 mg/kg übergeführt werden, außer den Patienten, die noch klinisch relevante Transaminaseerhöhungen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schönhart. – Herr Lenzen, beantwortet das Ihre Frage? – Okay. Danke. – Dann Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch zwei Fragen. Die erste Frage: Es wurde vorhin erwähnt, unter der Behandlung sei ein ganz erheblicher Anteil der Patienten völlig attackenfrei geworden. Vielleicht könnten Sie das noch einmal ausführen. Ich kann mich jetzt nicht erinnern, ob diese Daten im Dossier enthalten sind, sodass ich sie mir gegebenenfalls noch mal anschauen könnte. Vielleicht können auch die Kliniker sagen, wie relevant sie diesen Endpunkt ansehen.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Operationalisierung des primären Endpunktes. Das war der kombinierte Endpunkt aus allen drei Formen: zu Hause, in der Notfallaufnahme oder in der Praxis behandelt und stationär. Ich mag das vielleicht missverstanden haben, aber ich glaube, es wurde in der Nutzenbewertung kritisiert, in den kombinierten Endpunkten seien nur die Patienten mit der AIP eingeschlossen worden. Wenn das so ist, erschließt sich mir nicht ganz, warum die anderen, auch wenn es relativ wenige sind, nicht darin sind, und ob diese Daten nicht gegebenenfalls dann noch nachgereicht werden könnten. Wir haben gerade gelernt, dass es gewisse Übergänge gibt und nicht so einfach voneinander zu trennen ist, wer eigentlich in welche Gruppe hineingehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wir beginnen mit Frau Bubendorfer-Vorwerk und dann die Kliniker. – Bitte schön, Frau Bubendorfer.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Zu der ersten Frage, wie das mit der Attackenfreiheit aussieht: Bei 50 Prozent der Patienten im Givosiran-Arm wurde innerhalb der doppelblinden Phase keine Attacke beobachtet. Das haben wir ausgewertet; das ist so im Dossier dargestellt. Darauf haben wir Responderanalysen gemacht und den Anteil der Patienten ermittelt, die keine Attacke in der doppelblinden Phase aufwiesen bzw. mindestens eine Attacke während der doppelblinden Phase hatten. Da konnte man sehen, dass es hier einen deutlichen und signifikanten Vorteil für Givosiran gab. Zudem haben wir uns angesehen, wann die erste Attacke aufgetreten ist. Wir haben dazu Time-to-Event-Analysen gemacht und konnten sehen, dass während der Behandlung mit Givosiran die mediane Zeit bis zum Auftreten einer entsprechenden Attacke im Kontrollarm noch nicht erreicht wurde, diese

entsprechenden Attacken jedoch bereits nach knapp 0,7 Monaten aufgetreten sind. – Die anderen Teile der Fragen waren noch mal?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Endpunkte und AIP.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (AInylam Germany): Da haben Sie recht. Im Studienbericht war es vordefiniert, dass die Auswertung für die AIP-Patienten erfolgte, allerdings war auch eine Analyse für alle AHP-Patienten präspezifiziert, und im Dossier haben wir die gesamten Ergebnisse immer für alle Patienten, also für alle AHP-Patienten, dargestellt, die die Analyse aller eingeschlossenen 94 Studienteilnehmer umfasste. Das heißt, da sind alle AHP-Subtypen mit berücksichtigt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann gehen wir zu den Klinikern: Herr Stölzel und Herr Tacke.

Herr Prof. Dr. Stölzel (Klinikum Chemnitz): Es ist klinische Realität, dass Patienten, wenn sie mit Givosiran behandelt werden, nicht eine einzige klinische Manifestation mehr entwickeln; das ist phantastisch. Das ist nicht bei allen Patienten der Fall, aber es gibt einige, die dann keinen Schmerzmittelbedarf, keinen Häm-Bedarf mehr haben, nicht mehr in Notaufnahmen erscheinen müssen. Das ist wunderbar.

Das Zweite ist, dass es in der Natur der Sache liegt, dass diese hereditäre Koproporphyrrie und die variegata seltener sind. Das sind aber auch akute Porphyrien, die den gleichen pathophysiologischen Mechanismus dieser Induktion des ersten Enzyms haben. Dann ist die große Frage: Darf man die dort mit hineinnehmen, oder darf man sie nicht mit hineinnehmen? Aus meiner Sicht müssen sie mit hineingenommen werden, weil der klinische Alltag so weit geht, dass die Leitlinien, die Vorgaben sagen, dass man in der Akutsituation diese Porphyrien überhaupt nicht trennen muss. Man muss nicht sagen, das ist eine akut intermittierende Porphyrie, das ist eine variegata, das ist eine Koproporphyrrie – die werden alle gleichbehandelt. Das sind klinisch die gleichen Krankheitsbilder, und man hat ein halbes Jahr oder ein Jahr Zeit, um zu differenzieren, ob das eine variegata ist. Aber die sind eben seltener. Deshalb gibt es diese Diskussion, ob sie mit hineingenommen werden oder nicht, aber sie müssen hineingenommen werden, weil sie pathophysiologisch diese Gemeinsamkeit haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Stölzel. – Jetzt Herr Professor Tacke.

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Ich kann dem nur beipflichten. Das ist aus klinischer Sicht absolut relevant, wenn man erreichen kann, eine Attackenfreiheit zu erzielen, das heißt, dass die Patienten nicht mehr hospitalisiert werden müssen. Das ist ein enormer Gewinn. Ich glaube, Frau Wenzel-Seifert, Ihre Frage ging ein wenig in die Richtung, wenn man so lange attackenfrei ist, kann man das Medikament irgendwann wieder weglassen. Ich glaube, das ist bislang noch nicht gut beantwortet. Aus unseren ersten Erfahrungen mit Patienten, die über fünf bis sechs Monate behandelt wurden, kann ich sagen, die sind beide attackenfrei geblieben seit das Medikament eingesetzt wurde, allerdings nicht komplett symptomlos. Fatigue-Symptomatik, einzelne Aspekte der Porphyrie sind damit nicht komplett verschwunden. Von daher, glaube ich, wird uns das die Zeit erst noch zeigen. Aber der Endpunkt der kompletten Attackenfreiheit ist aus meiner Sicht absolut relevant und wird mit dem neuen Präparat sicherlich bei einem hohen Teil der Patienten erreichbar sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Tacke. – Ich schaue in Richtung Frau Wenzel: Ist die Frage beantwortet, Frau Wenzel? Ja. Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich habe eine Frage an den pU, für welchen Anteil die Anwendung im Krankenhaus gesehen wird statt niedergelassenen Bereich. Und eine Frage an die Fachexperten: Welche Symptome oder Endpunkte für Therapiesteuerung halten Sie für wichtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann beginnen wir mit dem pU. Wer macht das? – Frau Baumann, bitte schön.

Frau Dr. Baumann (Alylam Germany): Ich bin nicht sicher, ob ich die Frage akustisch richtig verstanden habe. Ich habe verstanden, die Frage ist, wo wir quasi die Anwendung mehr sehen, ob in der Klinik oder bei den niedergelassenen Ärzten. War das die Frage, ist das richtig?

Frau Dr. Boldt: Ja, vielleicht noch für welchen Anteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Boldt würde gerne hören: 30 Prozent oder 20 Prozent ambulant, der Rest in der Klinik, also einfach eine Größenordnung. Ich habe es so verstanden, dass wir in der Studie die Masse im Notfallsetting hatten. Bitte schön.

Frau Dr. Baumann (Alylam Germany): Vielleicht würde ich die Frage an Herrn Schmeil weitergeben, der den deutschen Markt sehr gut kennt. Aus meiner Sicht wird die Behandlung sicher in den Porphyrie-Zentren initiiert, also Porphyrie-Experten. Auch die Fachinformation setzt voraus, dass die Therapie von einem Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung von Porphyrie hat, begleitet wird. – Herr Schmeil kann vielleicht noch etwas ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Alylam Germany): Ich würde gern unterstützen, was Frau Baumann gerade gesagt hat. Die klinische Versorgungsrealität, wie wir sie bis jetzt kennengelernt haben, ist überwiegend im klinischen Setting zu sehen. Das bedingt, dass sich die Porphyrie-Zentren, in denen entsprechende Ärzte Erfahrung mit dieser Behandlung haben, überwiegend im Bereich der Kliniken befinden. Der Bereich der Patienten, die im niedergelassenen Bereich versorgt wird, ist im Vergleich dazu nach unserem Kenntnisstand sehr gering. Den würde ich auf 20 Prozent und niedriger einschätzen.

Der andere Teil der Frage ging eher darum, ob es sich hier um ein ambulantes oder stationäres Setting handelt. Von der Anlage her, wie wir den Wirkmechanismus von Givlaari beschrieben haben, ist es eine Kausaltherapie, die dazu angelegt ist, diese Attacken zu verhindern. Das ist etwas, was durchaus im ambulanten Setting verabreicht werden kann. Der Patient muss hierzu nicht notwendigerweise stationär aufgenommen werden. Wir haben erste Erfahrungen, dass es gerade zur Initiierung mitunter im teilstationären Setting erfolgt, aber im Grunde genommen ist es eigentlich eine ambulante Therapie. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmeil. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk. – Bitte schön, Frau Bubendorfer.

Frau Dr. Bubendorfer-Vorwerk (Alnylam Germany): Ich würde auch gerne ergänzen wollen, weil Sie den Vergleich mit den vorherigen Behandlungsmöglichkeiten angestellt haben und dass das häufig im stationären Setting bzw. während der Hospitalisierung stattfindet. Ich glaube, man muss verstehen, dass es sich quasi um einen anderen Behandlungsmodus handelt. Wenn die Patienten die Attacken hatten – und das war die Vorher-Situation vor Givosiran –, dann sind sie bezüglich ihrer akuten Symptome stationär behandelt worden und bekamen Hämin. Bei Hämin handelt es sich um Infusionen, die über mehrere Tage verabreicht werden. Wenn wir das einmal mit der Situation unter Givosiran vergleichen, ist es so, dass Givosiran monatlich verabreicht wird und dem Auftreten von Attacken entgegenwirkt. Das heißt, wenn die Patienten bezüglich der AHP mit Givosiran behandelt werden, bekommen sie im zweiten oder dritten Monat beispielsweise zwar die Dosis Givosiran, haben aber keine Attacken bzw. sie befinden sich nicht in der Akutsituation. Zudem ist anzuführen, dass es sich hierbei um eine subkutane Behandlung handelt. Das heißt, sie ist durchaus auch im ambulanten Bereich durchzuführen. Nichtsdestotrotz wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass es ein Arzt machen soll oder dass das von Ärzten behandelt werden soll, die Erfahrung mit der Behandlung von Porphyrie-Patienten haben, sodass prinzipiell die Behandlung mit Givosiran in Porphyrie-Zentren vorgesehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bubendorfer. – Ergänzungen dazu? – Das sehe ich nicht. Frau Boldt, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Boldt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann sehe ich niemanden mehr.

Frau Dr. Boldt: Der zweite Teil der Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, zweiter Teil. – Die Kliniker. Herr Tacke.

Herr Prof. Dr. Tacke (Charité): Ich kann das nur unterstützen. Die Patienten werden sicherlich an Zentren behandelt, die derzeit überwiegend an Krankenhäusern oder Unikliniken oder Porphyrie-Zentren, wie bei Herrn Professor Stölzel, angesiedelt sind. Es wird aber eine ambulante Therapie sein. Zurzeit gibt es dafür kein Zusatzentgelt und kein NUB. Das heißt, man wird, auch wenn jemand mit einem akuten Schub kommt, diese Therapie nicht stationär einleiten, sondern in einer ambulanten Versorgungsstruktur, sprich: entweder über ein MVZ oder über eine Hochschulambulanz oder irgendetwas anderes. Ich glaube, ich hatte zumindest den Hersteller schon gebeten, einmal zu prüfen, einen NUB- oder ZE-Antrag zu stellen. Das ist sicherlich sinnvoll, damit die Krankenhäuser nicht auf den Kosten sitzenbleiben, wenn das doch einmal stationär oder poststationär eingeleitet werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tacke. – Herr Stölzel ergänzend.

Herr Prof. Dr. Stölzel (Klinikum Chemnitz): Es wurde gefragt, woran man sich orientiert, wenn man diese Therapie im Verlauf beurteilt. Das sind in erster Linie die Schmerzen, dass die Patienten ihre Schmerzen verlieren. Aber diese Patienten können auch psychiatrische Symptome haben. Sie haben Alpträume, sie haben Antriebslosigkeit. Das sind auch Dinge, die dort eine große Rolle spielen. Mir wäre es ganz wichtig, dass in diesem Gremium wahrgenommen wird, dass das nicht etwa nur Attacken sind, unter denen diese Patienten leiden, sondern diese Patienten haben auch zwischen den Attacken chronische Symptome.

Die EXPLORE-Studie hat sehr schön zutage gefördert, dass diese Patienten zwischen den Attacken täglich unter Schmerzen leiden. Bis zu 50 Prozent leiden unter dieser Übelkeit, Fatigue-Symptomatik. Das muss klar sein: Es sind nicht nur die akuten, sondern auch die dauerhaft vorhandenen Symptome, die wir im Auge haben und die auch die Symptome sind, die wir im Ziel haben. Das wäre vielleicht der wichtige Punkt, den ich noch hervorheben wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stölzel. – Frau Boldt, okay? Ich sehe Nicken. Danke. – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, die letzten 70 Minuten aus seiner Sicht zu bewerten, und dann können wir die Anhörung schließen. Wer macht das? – Herr Schmeil, Sie haben das Wort.

Herr Schmeil (Ainylam Germany): Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank. Das war für uns eine sehr interessante Anhörung. Durch die Fragestellungen ist klargeworden, dass bestimmte Fragen im Brennpunkt stehen, nämlich: Für welche Patienten kann Givosiran zur Anwendung kommen? Was sagen die entsprechenden Daten dazu? Ich denke, es ist klargeworden, dass es in der Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie aktuell, das heißt vor Einführung dieses neuen Medikaments, ziemliche Versorgungslücken gegeben hat und daraus resultierenden hohen Unmet medical need, wie man das so schön nennt. Dazu haben auch die Experten entsprechend Stellung genommen. Das heißt, die Vermeidung der Attacken durch die Vermeidung entsprechender Triggerfaktoren ist für die Patienten durchaus belastend. Die Lebertransplantation ist beispielsweise gar nicht angesprochen worden. Somit kann man im Grunde genommen zu dem Ergebnis kommen, dass die akute hepatische Porphyrie eine nicht nur seltene, sondern vor allem eine sehr schwerwiegende Erkrankung ist, die die Patienten sehr belastet und eine Teilhabe am Leben nicht gut möglich erscheinen lässt.

Hiermit ist Givosiran die erste und derzeit auch einzige Therapie, die nicht nur kausal ansetzt, sondern diese Attacken nicht nur behandelt, sondern verhindern kann. Wir haben das in der Doppelblindstudie gezeigt. Die nachfolgende Langzeitbeobachtung hat gezeigt, dass diese Effekte noch ausgeprägter sein können, dass sich gleichzeitig ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis einstellt, weil diese Therapie sehr gut vertragen wird, das heißt die Nebenwirkungen mild, gut bekannt und beherrschbar sind.

Wir danken sehr herzlich für Ihr Interesse, für Ihre angeregten Fragen und wünschen Ihnen noch einen schönen weiteren Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Zusammenfassung. Ich bedanke mich sowohl beim pharmazeutischen Unternehmer wie bei den beiden klinischen Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Herzlichen Dank, dass Sie da waren und für diejenigen, die uns jetzt verlassen, auch noch einen schönen Tag. Damit schließe ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr