

Beschluss

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a 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), 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 TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. März 2020):

Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrrie (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 Porphyrrie (AHP)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Givosiran:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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	n [95%-KI]	N	n [95%-KI]	
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	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ³ [95 %-KI] p-Wert
Attackenfreiheit	48	18 (37,5)	48	6 (13,0)	3,11 [1,38; 7,01]; 0,003
	N	n	N	n	Rate Ratio 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

¹ 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-Anfällen 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-Anfällen 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-Anfällen 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-Anfällen vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte

9) Werte zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten 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-Anfällen 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.

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 Porphyr-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 verwertbare Daten vor.
 n.b.: nicht bewertbar

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 Zulassungs-behörde 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