

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum 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, $\geq 12$ Jahre)

Vom 15. Oktober 2020

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Givosiran (Givlaari®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise.....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten .....	12
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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:

### **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.

---

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

## 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  $\geq 12$  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 schlechtesten 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 Porphyrrie-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](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 gelegt<sup>2</sup>. 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
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 bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Givosiran	1 ILO	55.002,82 €	1,77 €	3.221,88 €	51.779,17 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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](http://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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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