

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**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 sollte, 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 rekurrierenden 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 rekurrierenden 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 (Alynlam Germany):** Vielen Dank. – Ich möchte gerne dazu ergänzen. Herr Professor Tacke hat gesagt, dass die Patienten eher so gesehen werden, dass sie mindes-



tens 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 Progesteron-betonten 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 ungefährender 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 vorhersehbares 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 triggernd 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 Sichelzellkrisen 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 (Alylam 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,

welch 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 betrug 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 Hämoglobinat appliziert haben. 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 Hämoglobinat 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 Hämoglobinat 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 Dialysehunt gelegt, weil dieses Hämoglobinat 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 Porphyrin-Attacken. Dazu möchte ich fragen,

wie mit Porphyrie-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 elektroni-

schen 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 Extentionsstudie 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 (Alylam 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 Häm-in-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 (Alylam 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 (Alnylam 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 Koproporphyrurie 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 Koproporphyrurie – 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 (Alnylam 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 (Alnylam 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 (Alnylam 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 Albträume, 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 (Alnylam Germany):** Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank. Das war für uns eine sehr interessante Anhörung. Durch die Fragestellungen ist klar geworden, 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 klar geworden, 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