

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Givosiran (Givlaari®)

Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der ENVISION-Ergebnisse der DB-Phase und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AHP	Akute hepatische Porphyrie
ALA	Delta-Aminolävulinsäure
ALAS	Delta-Aminolävulinsäure Synthase
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFI-SF	<i>Brief Fatigue Inventory-Short Form</i>
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>
CYP	Cytochrom P450
DB	Doppelt-verblindet
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	<i>European Quality of Life 5 Dimension</i>
EU	Europäische Union
GalNac	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HR	<i>Hazard Ratio</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least Squares</i>
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n. e.	Nicht schätzbar (<i>not estimable</i>)
NRS	Numerische Bewertungsskala (<i>Numeric Rating Scale</i>)
OD	<i>Orphan Drug</i>
OLE	<i>Open-Label-Extension</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PBG	Porphobilinogen
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change-Fragebogen</i>
PPEQ	<i>Porphyria Patient Experience Questionnaire</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RNAi	Ribonukleinsäuren-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
RR	<i>Risk Ratio</i>
SF-12	<i>Short Form 12</i> (Fragebogen mit 12 Fragen)
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	Kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>Small Interfering Ribonucleic Acid</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Germany GmbH
Anschrift:	Maximilianstrasse 35a 80539 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Netherlands B.V.
Anschrift:	Strawinskylaan 3061 1077ZX Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Givosiran
Handelsname:	Givlaari®
ATC-Code:	A16AX16
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Porphyrien sind eine Gruppe von seltenen Stoffwechselerkrankungen, die durch die Störung der Häm-Synthese charakterisiert sind. Die Bildung des Häms erfolgt über acht enzymatische Schritte. Jedes der beteiligten Enzyme kann dabei einen mutationsbedingten Defekt aufweisen, was in einer toxischen Akkumulation von Häm-Intermediaten resultiert und zur Ausbildung von verschiedenen Porphyriefformen führt. Bei der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) ist die Häm-Synthese in der Leber gestört.

Der Wirkmechanismus von Givosiran basiert auf der posttranslationalen Regulierung der Genaktivität mittels RNA-Interferenz (*Ribonucleic Acid Interference*, RNAi). Bei RNAi wird die Expression eines Gens sequenzspezifisch über den Abbau der Boten-RNA unterbunden, sodass die Übersetzung in das entsprechende Protein herunterreguliert wird. Chemische Modifikationen des siRNA (*Small Interfering Ribonucleic Acid*)-Rückgrats schützen das Arzneimittel vor einem raschen zellulären Abbau.

Givosiran beinhaltet synthetische doppelsträngige siRNA. Diese bindet selektiv die komplementäre Boten-RNA der Delta-Aminolävulinsäure Synthase 1 (ALAS1) und katalysiert auf diese Weise deren Abbau. Dadurch wird die Bildung der ALAS1, dem Initialenzym der hepatischen Häm-Synthese, vermindert, wodurch die Häm-Bildung in der Leber herunterreguliert und die Akkumulation toxischer Häm-Intermediate effektiv reduziert wird.

Die siRNA von Givosiran ist an N-Acetylgalactosamin (GalNac) konjugiert, wodurch eine rezeptorvermittelte und damit gezielte Aufnahme in die Leberzellen, dem Entstehungsort der AHP, erfolgt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.	02.03.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V). Der OD-Status von Givosiran wurde während des Zulassungsprozesses von Givosiran bestätigt. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Givosiran keine zVT bestimmt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Zusatznutzenbewertung vom Givosiran basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ALN-AS1-003 (ENVISION), bei der es sich um eine doppelblinde (DB), randomisierte kontrollierte Phase III-Studie mit anschließender unverblindeter, offener Extensionsphase (OLE) handelt. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung war die DB-Studienphase, die 6 Monate umfasste, abgeschlossen. Die OLE-Phase ist aktuell noch laufend. In der Studie waren erwachsene sowie jugendliche AHP-Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, bei denen eine dokumentierte aktive AHP-Erkrankung vorlag (≥ 2 akute Attacken innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn). Die Studienteilnehmer wurden in der DB-Phase entweder mit Givosiran (Interventionsarm) oder Placebo (Kontrollarm) behandelt. Eine zusätzliche patientenoptimierte symptombezogene Therapie, beispielsweise zur Schmerzlinderung, war in beiden Armen erlaubt. Diese umfasste in der Akutsituation auch die Verabreichung von Hämin. Eine prophylaktische Behandlung mit Hämin war jedoch in der Studie zulassungskonform untersagt. Damit spiegelt die Behandlungssituation im Kontrollarm der ENVISION-Studie die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland wider.

Zur Bewertung wurden unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

- *Mortalität*
 - Endpunkte zu dieser Nutzendimension wurden nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* dargestellt.
- *Morbidität*
 - Auftreten akuter Krankheitsattacken
 - Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin
 - Veränderungen der krankheitsbedingten Schmerzen
 - Gemessen anhand der 11-Punkte umfassenden numerischen Bewertungsskala (*Numeric Rating Scale*, NRS) des Fragebogens *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Veränderungen der krankheitsbedingten Erschöpfung
 - Gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des Fragebogens BFI-SF
- Veränderungen der krankheitsbedingten Übelkeit
 - Gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS
- Verbrauch von Analgetika
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes
 - Gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens *European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D)*
- Veränderung der ALA (Delta-Aminolävulinsäure)-Konzentration im Urin
- Veränderung der PBG-Konzentration im Urin
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität
 - Gemessen anhand der *Physical Component Summary (PCS)* und der *Mental Component Summary (MCS)* des Fragebogens *Short Form-12 (SF-12)*
 - Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive
 - Gemessen anhand des Messinstruments *Patient Global Impression of Change (PGIC)*
 - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität
 - Gemessen anhand des Fragebogens *Porphyria Patient Experience Questionnaire (PPEQ)*
- *Nebenwirkungen*
 - Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Auftreten von milden UE
 - Auftreten von moderaten UE
 - Auftreten von schweren UE
 - Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE)
 - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
 - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
 - Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben.

Die Endpunktergebnisse sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst und begründen den abgeleiteten Zusatznutzen von Givosiran.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der ENVISION-Ergebnisse der DB-Phase und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht explizit erhoben, Todesfälle werden unter der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.			
Morbidität			
Veränderung der jährlichen Attackenrate^a			
<u>Zusammengesetzter Endpunkt:</u> Akute Krankheitsattacken , die einer <u>Hospitalisierung</u> , einer <u>Notfallbehandlung</u> oder einer <u>Häminverabreichung zu Hause</u> bedurften	<i>Annualisierte Attackenrate:</i> Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,27 [0,17; 0,43]; p = 1,36 x 10 ⁻⁸	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>
	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,58 [0,43; 0,79]; p = 1,81 x 10 ⁻⁴	
	<i>Mediane Zeit bis zur ersten Attacke:</i> HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,29 [0,16; 0,51] p = 1,43 x 10 ⁻⁵	
<u>Einzelkomponente I:</u> Akute Krankheitsattacken, die einer <u>Hospitalisierung</u> bedurften	<i>Annualisierte Attackenrate:</i> Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,28; 1,15]; p = 0,115	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>
	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,50 [0,31; 0,80]; p = 2,53 x 10 ⁻³	
	<i>Mediane Zeit bis zur ersten Attacke:</i> HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,43 [0,23; 0,82]; p = 9,54 x 10 ⁻³	
<u>Einzelkomponente II:</u> Akute Krankheitsattacken, die einer <u>Notfallbehandlung</u> bedurften	<i>Annualisierte Attackenrate:</i> Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,16 [0,08; 0,30]; p = 7,45 x 10 ⁻⁹	<i>erheblicher Zusatznutzen</i>
	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,46 [0,30; 0,72]; p = 2,94 x 10 ⁻⁴	
	<i>Mediane Zeit bis zur ersten Attacke:</i> HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,29 [0,15; 0,54]; p = 1,04 x 10 ⁻⁴	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Einzelkomponente III:</u> Akute Krankheitsattacken, die einer <u>Häminverabreichung zu Hause</u> bedurften	Annualisierte Attackenrate: Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,02 [0,00; 2,77]; p = 0,118	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,30 [0,03; 2,90]; p = 0,272	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,29 [0,03; 2,80]; p = 0,283	
Veränderung der Verabreichungen von Hämin			
Veränderung der Verabreichung von Hämin	Annualisierte Rate an Tagen mit Hämin: Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,26 [0,13; 0,52]; p < 0,001	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Häminverabreichung: RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,59 [0,43; 0,83]; p = 1,51 x 10 ⁻³	
	Mediane Zeit bis zur Häminverabreichung: HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,38 [0,22; 0,66] p = 7,00 x 10 ⁻⁴	
Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen			
Veränderung der krankheitsbedingten täglichen Schmerzen nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (anhand der wöchentlichen Scores der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)	LS-Mittelwertsveränderungen: LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	-0,52 [-1,07; 0,03]; p = 0,063	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,39 [-0,80; 0,02]	
Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen (Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Schmerzen: RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,63 [0,47; 0,86]; p = 2,44 x 10 ⁻³	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>
	Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiven Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,44 [0,26; 0,73]; p = 1,44 x 10 ⁻³	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung			
Veränderung der krankheitsbedingten täglichen Erschöpfung nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (anhand der wöchentlichen Scores der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	-0,31 [-0,86; 0,24] p = 0,259 -0,23 [-0,64; 0,17]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung (Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Erschöpfung:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c <i>Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Erschöpfung:</i> HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,86 [0,69; 1,06]; p = 0,151 0,74 [0,47; 1,17] p = 0,191	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit			
Veränderung der krankheitsbedingten täglichen Übelkeit nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (anhand der wöchentlichen Scores einer 11-Punkte-NRS)	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	0,207 [-0,20; 0,62]; p = 0,319 0,205 [-0,20; 0,61]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit (Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Übelkeit:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c <i>Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Übelkeit:</i> HR [95 %-KI]; p-Wert ^d	1,03 [0,76; 1,40]; p = 0,841 0,99 [0,59; 1,67]; p = 0,974	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbrauch von Analgetika			
<u>Zusammengesetzter Endpunkt:</u>	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Analgetika-Verbrauch:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,91 [0,82; 1,01]; p = 0,094	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
Verbrauch von Analgetika (Opioide oder Nicht-Opioide)	<i>LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Analgetika-Verbrauch:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	-11,99 [-27,76; 3,78] p = 0,135	
<u>Einzelkomponente I:</u>	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Opioid-Verbrauch:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,798 [0,63; 1,01]; p = 0,063	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
Verbrauch von <u>Opioiden</u>	<i>LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Opioid- Verbrauch:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	-13,11 [-28,11; 1,89] p = 0,086	
<u>Einzelkomponente II:</u>	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Opioid-Verbrauch:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,90 [0,68; 1,18]; p = 0,440	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
Verbrauch von <u>Nicht-Opioiden</u>	<i>LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Opioid- Verbrauch:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	-4,86 [-18,43; 8,70] p = 0,478	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes			
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der EQ-5D VAS)	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e <i>Hedges' g</i> [95 %-KI]	5,3 [-2,2; 12,8]; p = 0,162 0,29 [-0,12; 0,70]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der ALA-Konzentration im Urin			
Veränderung der ALA-Konzentration nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e <i>Hedges' g</i> [95 %-KI]	-18,35 [-24,92; -11,78] p = 4,89 x 10 ⁻⁷ -1,20 [-1,65; -0,74]	<i>erheblicher Zusatznutzen</i>
Veränderung der PBG-Konzentration im Urin			
Veränderung der PBG-Konzentration nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e <i>Hedges' g</i> [95 %-KI]	-35,25 [-48,13; -22,36] p = 5,01 x 10 ⁻⁷ -1,17 [-1,62; -0,71]	<i>erheblicher Zusatznutzen</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität			
<u>PCS des SF-12:</u> Veränderung der körperlichen Funktionalität nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e <i>Hedges' g</i> [95 %-KI]	3,69 [0,41; 6,97] p = 0,028 0,46 [0,05; 0,88]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
<u>Einzeldomäne I der PCS:</u> Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e <i>Hedges' g</i> [95 %-KI]	2,74 [-1,10; 6,58] p = 0,160 0,29 [-0,12; 0,70]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
<u><i>Einzeldomäne II der PCS:</i></u> Veränderung der <u>physischen Funktionsfähigkeit</u> nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	1,54 [-1,80; 4,88] p = 0,363 0,19 [-0,22; 0,59]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
<u><i>Einzeldomäne III der PCS:</i></u> Veränderung der <u>physisch-bedingten Rollenfunktion</u> nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	4,47 [1,34; 7,61] p = 0,006 0,58 [0,17; 0,99]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
<u><i>Einzeldomäne IV der PCS:</i></u> Veränderung der <u>körperlichen Schmerzen</u> nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	6,96 [3,08; 10,84] p <0,001 0,73 [0,31; 1,15]	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>
<u><i>Einzeldomäne V der PCS:</i></u> Veränderung der <u>Vitalität</u> nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	1,60 [-2,04; 5,23] p = 0,385 0,18 [-0,23; 0,59]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>
<u><i>MCS des SF-12:</i></u> Veränderung der mental en Funktionalität nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	<i>LS-Mittelwertsveränderungen:</i> LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	2,43 [-1,31; 6,17] p = 0,200 0,27 [-0,14; 0,68]	<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Einzeldomäne I der MCS:</u> Veränderung der <u>mental</u> en Gesundheit nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	LS-Mittelwertsveränderungen: LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	3,05 [-0,58; 6,68] p = 0,099 0,35 [-0,07; 0,76]	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<u>Einzeldomäne II der MCS:</u> Veränderung der <u>emotionalen Rollenfunktion</u> nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	LS-Mittelwertsveränderungen: LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	1,72 [-2,08; 5,51] p = 0,371 0,18 [-0,22; 0,59]	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<u>Einzeldomäne III der MCS:</u> Veränderung der <u>sozialen Funktionalität</u> nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	LS-Mittelwertsveränderungen: LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^e Hedges' g [95 %-KI]	5,25 [1,73; 8,76] p = 0,004 0,62 [0,20; 1,03]	geringer Zusatznutzen
Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive			
Veränderung des globalen Zustandes nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand des PGIC)	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Verbesserung ^{f,g} : RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2,31 [1,42; 3,76]; p = 2,06 x 10 ⁻⁴	erheblicher Zusatznutzen
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung ^{g,h} : RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	3,15 [1,40; 7,08]; p = 1,47 x 10 ⁻³	
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität			
Veränderung der Reiseaktivität für Arbeit oder Vergnügen nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 1 des PPEQ)	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung ^{g,h} : RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2,63 [0,92; 7,52]; p = 4,84 x 10 ⁻²	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der Teilnahme an sozialen Aktivitäten nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 2 des PPEQ)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung^{g,h}:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	4,33 [1,16; 16,15]; p = 1,09 x 10 ⁻²	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>
Veränderung der Planung zukünftiger Ereignisse nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 3 des PPEQ)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung^{g,h}:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	3,28 [1,04; 10,35]; p = 2,32 x 10 ⁻²	<i>geringer Zusatznutzen</i>
Veränderung der Ausübung von Haushaltsaktivitäten nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 4 des PPEQ)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung^{g,h}:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	6,70 [1,49; 30,16]; p = 2,98 x 10 ⁻³	<i>erheblicher Zusatznutzen</i>
Veränderung der Fähigkeit zu moderater körperlicher Aktivität nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 5 des PPEQ)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung^{g,h}:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	6,12 [1,33; 28,29]; p = 5,85 x 10 ⁻³	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>
Veränderung der Zufriedenheit mit der derzeitigen Porphyriebehandlung nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 6 des PPEQ)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung^{g,h}:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	8,10 [2,64; 24,90]; p = 1,12 x 10 ⁻⁶	<i>erheblicher Zusatznutzen</i>
Veränderung der Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 7 des PPEQ)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung^{g,h}:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	5,10 [2,12; 12,30]; p = 1,09 x 10 ⁻⁵	<i>erheblicher Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der Rückführung zum normalen Leben durch die Behandlung nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn (gemessen anhand der Frage 8 des PPEQ)	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer, die mit "immer" geantwortet haben^s:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,75 [1,74; 34,60]; p = 7,28 x 10 ⁻⁴	<i>erheblicher Zusatznutzen</i>
Nebenwirkungen			
Auftreten von unerwünschten Ereignissen¹			
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) - PT Übelkeit	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c <i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,192 2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033	<i>kein Schaden</i>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit milden UE	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit milden UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,16 [0,94; 1,42]; p = 0,145	<i>kein Schaden</i>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit moderaten UE	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit moderaten UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,90 [0,59; 1,35]; p = 0,607	<i>kein Schaden</i>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit schweren UE	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit schweren UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,41 [0,51; 3,94]; p = 0,507	<i>kein Schaden</i>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit SUE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2,23 [0,79; 6,29]; p = 0,115	<i>kein Schaden</i>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit entsprechenden UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	<i>kein Schaden</i>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit entsprechenden UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	<i>kein Schaden</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	Analyse des Endpunkts (Effektschätzer, p-Wert)	Ergebnis (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod geführt haben	<i>Binäre Analyse Studienteilnehmer mit fatalen UE:</i> RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	<i>kein Schaden</i>
<p>a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken.</p> <p>b: Das Ratenverhältnis der annualisierten Raten sowie das korrespondierende Konfidenzintervall und der p-Wert wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der <i>Follow-up Zeit</i> als eine <i>offset-Variable</i>. Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.</p> <p>c: Der p-Wert zum RR wurde anhand des <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der <i>Cox-proportional hazards</i>-Methode ermittelt.</p> <p>e: Die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des ANCOVA-Modells berechnet, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der korrespondierend wöchentliche <i>Symptom-Score</i> zu Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt wurden.</p> <p>f: Eine Verbesserung ist definiert als sehr starke, starke und geringfügige Verbesserung.</p> <p>g: Studienteilnehmer, bei denen die Angaben bei Monat 6 fehlend waren, gingen in die Analyse als <i>Non-Responder</i> ohne Verbesserung ein.</p> <p>h: Eine deutliche Verbesserung ist definiert als sehr starke und starke Verbesserung.</p> <p>i: Basierend nach MedDRA Version 21.0. Wenn ein Studienteilnehmer mehr als ein entsprechendes UE aufwies, ging der Studienteilnehmer nur einmal in die Analyse der entsprechenden UE-Kategorie ein.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der medizinische Nutzen sowie Zusatznutzen von Givosiran gelten durch dessen Zulassung, die am 02.03.2020 von der EU-Kommission erteilt wurde, als belegt. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Givosiran wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* berücksichtigt. Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden keine Daten erhoben.

Die kausale Behandlung der Erkrankung mit Givosiran zeigte in der DB-Phase der ENVISION-Studie im Vergleich zur Kontrolltherapie eindeutig eine überzeugend bessere Wirksamkeit bei AHP-Patienten hinsichtlich

- des verminderten Auftretens akuter Krankheitsattacken
- der Linderung der krankheitsbedingten Schmerzen
- der Verbesserung des globalen Zustandes sowie der körperlichen Funktionalität
- der Verbesserung der Lebensqualität

bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil.

Dies sind maßgebliche Ziele bei der Behandlung von AHP-Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der klare und bedeutsame Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung konnte in der ENVISION-Studie konsistent sowohl anhand symptombezogener Morbiditäts- als auch anhand von Lebensqualitätsendpunkten belegt werden. Dabei konnte vorrangig nachgewiesen werden, dass durch die Behandlung mit Givosiran die Rate an akuten Attacken in beträchtlichem Umfang reduziert werden kann. Einhergehend hiermit konnte eine beträchtliche Verbesserung krankheitsbedingter Schmerzen, insbesondere intensiver körperlicher Schmerzen, gezeigt werden. Dies führte nachweislich dazu, dass die Studienteilnehmer des Givosiran-Arms im Gegensatz zu jenen des Kontrollarms ihren globalen Zustand sowie ihre körperliche Funktionalität als klar verbessert einstufen. Des Weiteren schätzten die Studienteilnehmer unter Givosiran-Behandlung ihre Lebensqualität, vor allem ihre alltäglichen und sozialen Aktivitäten, als eindeutig verbessert ein. Besonders bedeutsam ist, dass sich erhebliche Vorteile bei der Verbesserung der Ausübung von Haushaltsaktivitäten und der Rückführung zum normalen Leben zeigten. Die mit Givosiran therapierten Studienteilnehmer waren insgesamt mit ihrer Behandlungssituation deutlich zufriedener und gaben häufiger an, durch die Behandlung wieder ein normales Leben führen können. Insgesamt 31 % der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm vs. 4 % im Kontrollarm gaben sogar an, dass die Behandlung ihnen „immer“ eine normale Lebensführung ermöglichte, während 44% im Kontrollarm (vs. 8% im Givosiran-Arm) angaben, „niemals“ ein normales Leben führen zu können.

Es zeigten sich in der ENVISION-Studie somit eindeutige und konsistente Vorteile in mehreren Morbiditäts- und Lebensqualitätsaspekten. Demgegenüber ergab sich hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Nachteil von Givosiran gegenüber der Placebo-basierten Kontrollbehandlung. Die vorläufigen OLE-Daten unterstützen die Schlussfolgerungen zur hohen Effektivität bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsprofil von Givosiran.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem positiven Nebenwirkungsprofil lässt sich anhand der vergleichenden Daten der ENVISION-Studie bezüglich der **Behandlung von AHP-Patienten**, insbesondere bei Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuellen Limitation therapeutischer Behandlungsoptionen, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Givosiran** ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Givosiran ist gemäß den Angaben der Fachinformation indiziert zur Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Die Zielpopulation von Givosiran umfasst daher erwachsene als auch jugendliche (> 12 Jahre) AHP-Patienten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die AHP ist eine seltene Erkrankung, deren Hauptcharakteristikum das Auftreten akuter, kolikartiger Attacken ist, die nachhaltig die Lebensqualität beeinträchtigen und potenziell lebensbedrohlich sein können. Diese treten unregelmäßig, oft unvorhersehbar und patientenindividuell in Symptomatik sowie Intensität auf. Während akuter Attacken haben die Patienten extreme Abdominalschmerzen, die teils selbst mit starken Opioiden kaum kontrollierbar sind und oft eine Hospitalisierung oder Notfallbehandlung der Patienten erfordern. Als Folgeerscheinung akuter Attacken leiden die AHP-Patienten zudem unter chronischen Beschwerden, die in der Regel mit Einschnitten im Berufs- und Sozialleben einhergehen und häufig zu psychischen Problemen führen. Ein normaler Alltag bleibt daher vielen AHP-Patienten verwehrt, wodurch ihre Lebensqualität regelmäßig stark beeinträchtigt ist.

Bei der AHP liegt eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Häm-Synthese vor. Dadurch akkumulieren toxische Häm-Intermediate, die als Ursache akuter Attacken gelten. Kausale Therapien, die der gestörten Häm-Synthese als Krankheitsursache effektiv entgegenwirken und so das Auftreten akuter Attacken vermindern, fehlen derzeit. Daher werden die AHP-Patienten aktuell symptombezogen, insbesondere bezüglich ihrer starken Schmerzen, behandelt. Folglich besteht in der Indikation ein hoher Bedarf an medikamentösen Therapien, die nicht nur eine symptomorientierte, sondern eine kausale und damit nachhaltige Behandlung ermöglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Givosiran steht erstmalig ein kausal wirkendes Medikament zur zielgerichteten Behandlung einer AHP zur Verfügung. Der RNAi-basierte Wirkmechanismus von Givosiran dient hierbei als innovativer Ansatz, um durch posttranskriptionelle Regulation der ALAS1-Genaktivität der gestörten hepatischen Häm-Biosynthese gezielt entgegenzuwirken. Durch die GalNac-Formulierung wird das Arzneimittel spezifisch in die Leberzellen aufgenommen und wirkt somit lokal am Entstehungsort der AHP, was sich günstig auf das Nebenwirkungsprofil von Givosiran auswirkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten	1.317 [990 bis 1.719]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten	Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten	Beträchtlich	1.317 [990 bis 1.719] ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Quantifizierung der realistischen Versorgungsanteile ist dem Abschnitt 3.3.6 des vorliegenden Dossiers zu entnehmen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten	638.428,55 €- 1.276.848,35 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b. Die Kosten werden entsprechend des körperlsgewichtsabhängigen Verbrauches des Arzneimittels gemäß den Angaben der Fachinformation von Givosiran und der durch die Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes stattfinden, der Erfahrung mit der Behandlung einer Porphyrie hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Givosiran beträgt 2,5 mg/kg einmal monatlich, verabreicht als subkutane Injektion. Die Dosierung richtet sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht.

Die dem Patienten zu verabreichende Menge (in mg) und das Volumen (in ml) sollten wie folgt berechnet werden:

Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (2,5 mg/kg)
= zu verabreichende Gesamtmenge (mg) des Arzneimittels.

Gesamtmenge (mg) geteilt durch die Konzentration der Durchstechflasche (189 mg/ml)
= zu injizierendes Gesamtvolumen des Arzneimittels (ml).

Verpasste Dosis

Wenn eine Dosis verpasst wurde, muss diese so bald wie möglich verabreicht werden. Nach der Verabreichung einer verpassten Dosis sollte die Gabe in monatlichen Intervallen wieder aufgenommen werden.

Dosismodifikation bei Nebenwirkungen

Bei Patienten mit klinisch relevanter Transaminaseerhöhung, bei denen eine Unterbrechung der Behandlung und eine darauffolgende Verbesserung der Transaminasespiegel stattgefunden hat, kann eine Wiederaufnahme der Dosierung mit 1,25 mg/kg einmal monatlich erfolgen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Givosiran wurde nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerwiegender Leberfunktionsstörung untersucht

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Givosiran wurde nicht bei Patienten mit terminalem Nierenversagen oder bei Dialysepatienten untersucht.

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Givosiran bei Kindern < 12 Jahren liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Wichtige potenzielle Risiken

- Hepatische Effekte
- Renale Effekte
- Pankreatitis

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln führte Givosiran zu einer leicht bis mäßig reduzierten Wirksamkeit bestimmter CYP (Cytochrom) 450-Enzyme in der Leber, wodurch sich die Plasmaexposition erhöhte.

Während der Behandlung mit Givosiran ist Vorsicht bei der Verwendung von Arzneimitteln geboten, die Substrate von CYP1A2 oder CYP2D6 sind, da sich die therapeutische Wirkung dieser Arzneimittel erhöhen oder verlängern oder sich deren Nebenwirkungsprofil verändern kann. Bei Anwendung von CYP1A2- oder CYP2D6-Substraten sollte eine Dosisreduzierung gemäß der genehmigten Produktinformation in Erwägung gezogen werden.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Givosiran zu entnehmen.