

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Givosiran (Givlaari®)

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

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.04.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.2.1.1 Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung..... | 13 |
| 3.2.1.2 Symptomatik..... | 16 |
| 3.2.1.3 Diagnostische Verfahren..... | 18 |
| 3.2.1.4 Therapeutische Optionen zur Behandlung der Patienten mit AHP..... | 20 |
| 3.2.1.5 Prognose und prognostische Faktoren der AHP..... | 23 |
| 3.2.1.6 Charakterisierung der Zielpopulation..... | 24 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 24 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 34 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 43 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 49 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 50 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 51 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 56 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 56 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 58 |
| 3.3.3 Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 61 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 64 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 68 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 69 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 75 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 76 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 78 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 78 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 82 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 83 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.4.4 | Informationen zum Risk-Management-Plan | 83 |
| 3.4.5 | Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 88 |
| 3.4.6 | Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 88 |
| 3.4.7 | Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 88 |
| 3.5 | Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 89 |
| 3.5.1 | Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 91 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Therapieoptionen einer akuten AHP-Attacke..... | 22 |
| Tabelle 3-2: Hochrechnung der inzidenten Merkmalsträger einer AHP in Deutschland gemäß GKV-Routinedatenanalyse stratifiziert nach Alter und Geschlecht..... | 37 |
| Tabelle 3-3: Hochrechnung der prävalenten Merkmalsträger einer AHP in Deutschland gemäß GKV-Routinedatenanalyse stratifiziert nach Alter und Geschlecht..... | 39 |
| Tabelle 3-4: Schätzung der Entwicklung der Prävalenz von Merkmalsträgern einer AHP in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre | 41 |
| Tabelle 3-5: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz von Merkmalsträgern einer AHP in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre..... | 42 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 43 |
| Tabelle 3-7: Hochrechnung der Anzahl an symptomatischen AHP-Patienten, für die eine Behandlung mit Givosiran indiziert ist, in Deutschland im Jahr 2018 | 47 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 49 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 57 |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 58 |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 59 |
| Tabelle 3-12: Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels (Givosiran)..... | 61 |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 62 |
| Tabelle 3-14: Berücksichtigte gesetzlich vorgeschriebene Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Givosiran..... | 63 |
| Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten pro Patient von Givosiran für die GKV pro Behandlungstag und pro Jahr | 63 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 64 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 66 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 67 |
| Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 68 |
| Tabelle 3-20: Hochrechnung der Anzahl an symptomatischen AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken (≥ 4 Attacken) im Beobachtungszeitraum..... | 73 |

Tabelle 3-21: *Risk-Management-Plan* 84

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 89

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der achtstufigen Synthese des Häms aus Glyzin und Succinyl-CoA und der vier Enzymdefekte bei akuten hepatischen Porphyrien. | 14 |
| Abbildung 3-2: Übersicht der häufigsten Symptome, die während einer akuten AHP-Attacke auftreten | 17 |
| Abbildung 3-3: Differentialdiagnostik bei Verdacht auf Vorliegen einer AHP-Erkrankung .. | 19 |
| Abbildung 3-4: Über die Zeit rot-verfärbter Urin eines AHP-Patienten..... | 20 |
| Abbildung 3-5: Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung „akute hepatische Porphyrrie“ | 36 |
| Abbildung 3-6: Übersicht des strategischen Vorgehens zur Herleitung der Zielpopulation von Givosiran sowie der GKV-Zielpopulation von Givosiran. | 44 |
| Abbildung 3-7: Angabe der im Rahmen der Givosiran-Verabreichung zu überwachenden Leberenzyme im Blutplasma..... | 65 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AAP | Apothekenabgabepreis |
| Abs. | Absatz |
| ADP | Delta-Aminolävulinsäure-Defizienz-Porphyrie |
| AHP | Akute hepatische Porphyrie |
| AIP | Akute intermittierende Porphyrie |
| ALA | Delta-Aminolävulinsäure |
| ALAS | Delta-Aminolävulinsäure Synthase |
| ALP | Alkalischen Phosphatase |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BSNR | Betriebsstättennummer |
| bzw. | Beziehungseise |
| CEP | Kongenitale erythrotoetische Porphyrie |
| DFL | Durchstechflasche(n) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EPP | Erythrotoetische Protoporphyrie |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| EU | Europäische Union |
| GalNAc | N-Acetylgalactosamin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| Halbs. | Halbsatz |
| HAP | Herstellerabgabepreis |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| HCP | Hereditäre Koproporphyrrie |
| HF | Herzfrequenz |
| ICD | <i>International Classification of Diseases</i> |
| InGef | Institut für angewandte Gesundheitsforschung |
| IU | International Unit |
| i.v. | Intravenös |
| k. A. | Keine Angaben |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| LANR | Lebenslange Arztnummer |
| mg | Milligramm |
| mmHG | Millimeter Quecksilbersäule |
| MwSt. | Mehrwertsteuer |
| n. e. | Nicht bestimmbar (<i>not estimable</i>) |
| nmol | Nanomol |
| OD | <i>Orphan Drug</i> |
| OLT | Orthotope Lebertransplantation |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| PBG | Porphobilinogen |
| PCT | Porphyria Cutanea Tarda |
| PV | <i>Porphyria variegata</i> |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RNAi | RNA-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>) |
| s.c. | Subkutan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| siRNA | Kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>Small Interfering Ribonucleic Acid</i>) |
| u. a. | Unter anderem |
| z. B. | Zum Beispiel |
| XLP | X-chromosomale erythropoetische Porphyrie |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Givosiran (Handelsname: Givlaari®) ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [1].

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt es sich bei Givosiran um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD) [2].

Bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung bereits als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V). Die Quantifizierung des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie [3].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 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) [3].

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 21.11.2019 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-211) [4].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht.

Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Givosiran ist entsprechend Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens [2]. Bei diesen Arzneimitteln gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V 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) [3].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Givosiran wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen [1].

Das Komitee für *Orphan Drug* (OD) Arzneimittel (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) hat Givosiran am 29.08.2016 den OD-Status zugesprochen (EU/3/16/1731) [2]. Dies ist auch auf der Homepage der EMA dokumentiert und abrufbar (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161731>). Der OD-Status von Givosiran wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA wieder überprüft und am 03.02.2020 erneut bestätigt [5].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against delta-aminolevulinic acid synthase 1 mRNA, covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of acute hepatic porphyria (EU/3/16/1731). 22. September 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2019.

4. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-211: Givosiran. 2019.
5. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation - Givlaari (Givosiran) - Treatment of acute hepatic porphyria (EU/3/16/1731). 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung

Die akuten hepatischen Porphyrrien (AHP) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Biosynthese von Porphyrinen gestört ist [1, 2].

Chemisch betrachtet sind Porphyrine organische Ringverbindungen, die sich mit Proteinen verbinden [1]. Wichtigster Vertreter dieser Porphyrine ist das Häm. Die eisenhaltigen, farbgebenden Häme sind im Hämoglobin von roten Blutkörperchen, aber auch in den Zytochromen der Leber zu finden [3, 4]. Daher sind die Hauptsyntheseorte des Häms das Knochenmark (~ 75-85 % der Häm-Synthese), wo die für die Blutbildung notwendigen Erythroblasten entstehen, sowie die Leber (~ 15-20 % der Häm-Synthese) mit den Hämhaltigen Zytochromen [5]. Folglich weisen sowohl das blutbildende System als auch die Leber einen hohen Bedarf an Porphyrinen auf. Bei Patienten, die unter einer AHP leiden, ist jedoch die Häm-Synthese in der Leber gestört.

Die Häm-Synthese erfolgt über acht enzymatisch katalysierte Schritte, die sowohl im Intermembranraum der Mitochondrien als auch im Zytosol stattfinden [3, 4]. Vier an der Häm-Synthese beteiligte Enzyme können durch eine Mutation des jeweilig kodierenden Gens einen Defekt aufweisen, wodurch sich unterschiedliche AHP-Formen manifestieren können und die Bildung des Häms beeinträchtigt wird [3, 4, 6]. Die bei der AHP vorliegende enzymatische Störung der Häm-Biosynthese führt zu einer Akkumulation von neurotoxischen Häm-Intermediaten [1, 7]. Die Häm-Intermediate mit der höchsten Konzentration sind Delta-Aminolävulinsäure (ALA), die im ersten Schritt der Häm-Synthese aus Succinyl-CoA und Glyzin gebildet wird, sowie Porphobilinogen (PBG), welches bei der Kondensierung von zwei ALA-Molekülen entsteht [4, 8]. Das erste Enzym der Häm-Synthese, das die Bildung von ALA katalysiert, ist die ALA-Synthase (ALAS) [3]. Diese existiert in den Isoformen ALAS1 und ALAS2, wobei Letztere primär in erythropoetischen Zellen exprimiert wird und für die hepatische Häm-Synthese nicht relevant ist [9]. Demnach ist die Aktivität der ALAS1 zur Initiierung der hepatischen Häm-Synthese entscheidend zur Regulation der hepatischen Häm-Homöostase.

Die Regulation der ALAS1-Aktivität unterliegt hierbei einer sogenannten *Feedback*-Inhibierung. Dabei wird die ALAS1-Aktivität in Anwesenheit hoher Häm-Konzentrationen, also bei hoher Produktverfügbarkeit, gehemmt, wodurch die Neu-Synthese des Häms und seiner Intermediate supprimiert wird [4, 5]. Durch die *Feedback*-Inhibierung der ALAS1 wird somit sichergestellt, dass sich die Häm-Synthese nach dem Häm-Bedarf in den Leberzellen richtet, womit eine Akkumulation des Häms oder dessen Intermediate, die in höheren Konzentrationen neurotoxisch wirken, vermieden wird [3, 4].

Bei Patienten mit AHP ist die Regulation der ALAS1 aufgrund der defekten Enzyme der Häm-Biosynthese gestört. Bei den AHP-Patienten erfolgen somit die Häm-Syntheseschritte aufgrund der defekten Enzyme vermindert. Bei erhöhtem Bedarf wird Häm folglich unzureichend gebildet. Die enzymatische Störung der hepatischen Häm-Synthese hat daher zwei Konsequenzen: zum einen führt die Störung zur bereits beschriebenen Akkumulation der Häm-Intermediate, die eine neurotoxische Wirkung haben können. Zum anderen wird unzureichend Häm gebildet, weshalb die Aktivität der ALAS1 nicht gehemmt werden kann. Dadurch wird die Häm-Synthese fortlaufend initiiert, wodurch kontinuierlich mehr Häm-Intermediate in der Leber gebildet werden und sich dort folglich in hohen Konzentrationen akkumulieren [3, 5].

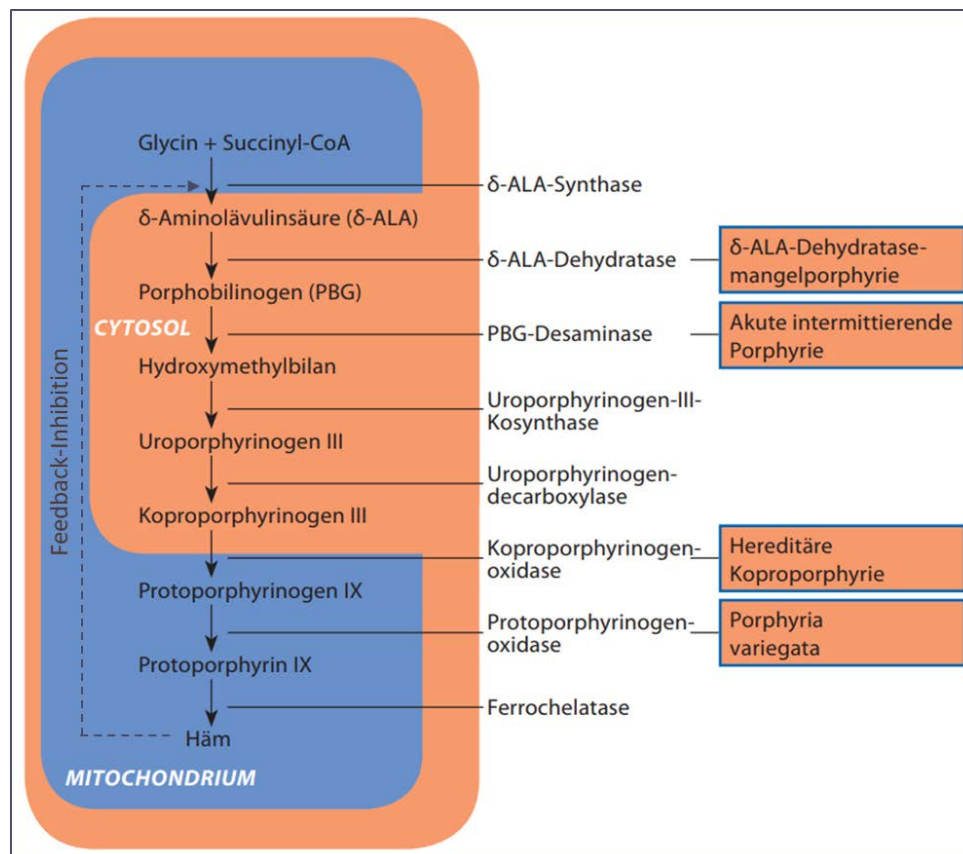


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der achtstufigen Synthese des Häms aus Glycin und Succinyl-CoA und der vier Enzymdefekte bei akuten hepatischen Porphyrien.

Quelle: modifiziert nach [10]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die AHP untergliedert sich in vier Unterformen. Diese umfassen die ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrrie (ADP), die hereditäre Koproporphyrrie (HCP), die Porphyrria variegata (PV) sowie die akute intermittierende Porphyrrie (AIP), bei der die PBG-Desaminase als drittes Enzym der Häm-Synthese betroffen ist [3, 5, 7]. Die AIP stellt mit Abstand die häufigste Form der AHP dar und machte in Deutschland zwischen 1965 und 2017 mit mehr als 85 % die Mehrheit aller symptomatischen AHP-Patienten aus [6]. Während sich die AIP und die ADP primär neuroviszeral manifestieren, können die PV und die HCP eine gemischte kutane und/oder neuroviszerale Symptomatik umfassen [11].

AHP-Erkrankungen werden autosomal-dominant vererbt. Damit liegt die Wahrscheinlichkeit, dass AHP-Patienten die krankheitsverursachenden Gene an ihre Nachkommen weitervererben, bei 50 % [2, 6, 12, 13]. Eine Ausnahme bildet hierbei die ADP, welche autosomal-rezessiv vererbt wird [2]. Aufgrund der Seltenheit der AHP beruhen verfügbare Angaben zur Epidemiologie vorwiegend auf Schätzungen. Die Prävalenz der AHP-Mutationsträger wird in Europa auf etwa 1-5 Fälle pro 10.000 Einwohner geschätzt [14, 15]. Jedoch ist nicht jeder Träger eines mutierten Gens, das für eines der entsprechenden Enzyme der Häm-Synthese kodiert, auch symptomatisch und leidet somit unter AHP-bedingten Beschwerden. Die meisten Träger einer entsprechenden Mutation bleiben ihr Leben lang asymptomatisch [6, 16]. Der geringe Anteil an Mutationsträgern, die symptomatisch sind, haben in ihrem Leben meist nur eine oder nur sehr wenige krankheitsbedingte akute Phasen, von denen sie sich vollständig erholen und im weiteren Leben keine Beeinträchtigung aufweisen [17]. Ein begrenzter Teil der symptomatischen AHP-Patienten leidet unter wiederkehrenden akuten Attacken (und häufig auch damit verbundenen chronischen Beschwerden), die ihre Morbidität und Lebensqualität nachhaltig stark beeinträchtigen [1, 3, 17-19]. Dabei wird die Prävalenz der symptomatischen AHP-Patienten in westlichen Ländern und in Europa grob auf etwa auf 10 AHP-Patienten pro 1.000.000 Einwohner geschätzt [6, 14, 15, 18]. In einigen endemischen Regionen wie z. B. Schweden tritt die AHP allerdings mit einer deutlich höheren Prävalenz auf [20]. In Deutschland wurden in den Jahren 1965 bis 2017 im „*Deutschen Kompetenz-Zentrum für Porphyriadiagnostik und Konsultation*“ 1092 Fälle einer AHP diagnostiziert (AIP: 878 Fälle, PV: 133 Fälle, HCP: 78 Fälle, ADP: 3 Fälle) [6]. Aufgrund des autosomal-dominanten Erbvorganges kann die Mutation an beide Geschlechter vererbt werden. Allerdings ist die Mehrheit derjenigen AHP-Patienten (etwa 80 %), bei denen krankheitsbedingte Beschwerden auftreten und die bezüglich ihrer Erkrankung behandelt werden, weiblich (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.1.2) [5, 11, 21].

3.2.1.2 Symptomatik

Die Akkumulation toxischer Häm-Intermediate manifestiert sich bei Patienten mit AHP oftmals anhand von akuten Krankheitsattacken. Diese können sporadisch (< 4 Krankheitsattacken pro Jahr) oder wiederkehrend (\geq 4 Krankheitsattacken pro Jahr) auftreten [6, 7, 21]. Die Mehrheit der symptomatischen AHP-Patienten leidet unter sporadisch auftretenden akuten Attacken. Der Anteil der symptomatischen AHP-Patienten mit wiederkehrenden Krankheitsattacken ist im Vergleich hierzu relativ gering (etwa 3 % bis 30 %) [7, 18, 22-24].

Der Schweregrad einer akuten AHP-Attacke kann mild bis mitunter lebensbedrohlich sein [2, 23, 24]. Akute wiederkehrende Attacken können bei AHP-Patienten u. a. durch hormonelle Veränderungen hervorgerufen werden [11]. Diese werden vor allem durch den weiblichen Menstruationszyklus hervorgerufen, weshalb akute Attacken überwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter und damit meist innerhalb der Altersspanne von 15 bis 45 Jahren auftreten [5, 11]. Neben endogenen hormonellen Veränderungen können auch exogene Faktoren wie Alkoholkonsum, Rauchen, Infektionen, Stress, Diäten bzw. Fasten oder die Einnahme von Medikamenten, die porphyrinogen wirken und deren Abbau somit zu einem erhöhten Häm-Bedarf in der Leber führt, AHP-bedingte Attacken auslösen [2, 5-7, 11, 25].

Akute AHP-bedingte Attacken weisen eine sehr heterogene und patientenindividuelle Symptomatik auf. Bei nahezu allen akuten Attacken treten intensivste, kolikartige Schmerzen im Abdomen auf, die in der Regel ein bis zwei Wochen andauern [1, 3, 14, 19, 21, 23, 24]. Viele AHP-Patienten beschreiben den während einer akuten Attacke auftretenden extremen Abdominalschmerz als ob sie Stichen in den Bauch mit einem heißen Messer ausgesetzt wären [26]. Die Intensität der Schmerzen während der Attacke liegen auf einer Skala von 0 bis 10 Punkten bei mindestens 7 Punkten, wobei der denkbar stärkste Schmerzzustand mit 10 Punkten zu bewerten ist [27]. Weiterhin geben die AHP-Patienten an, dass die Schmerzintensität trotz der Gabe von starken Analgetika wie Opioiden teils nur wenig bis gar nicht gelindert werden könne und daher nahezu unerträglich sei [3, 28]. Eine detailliertere Beschreibung der massiven Schmerzen aus Patientensicht während der Akutphase ist im Abschnitt 3.2.2 zu finden.

Während einer akuten Attacke werden die abdominalen Schmerzen oftmals von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Obstipation begleitet, wodurch vielen AHP-Patienten keine normale Nahrungsaufnahme mehr möglich ist [1, 26]. Als weitere häufige Begleitsymptome einer AHP-bedingten Attacke können sich zudem auch Tachykardie und Hypertonie manifestieren [1, 6, 21]. Die intensiven Symptome, unter welchen die Patienten während der AHP-Attacken leiden, sind insgesamt sehr kräftezehrend und führen folglich meist zu extremer Erschöpfung, die meistens Tage bis Wochen anhält [21, 23, 24, 26].

Etwa 50 - 60 % der akuten AHP-bedingten Attacken betreffen das Nervensystem und umfassen neurologische Ausfälle wie Muskelschwäche, sensomotorische Ausfälle oder Lähmungserscheinungen in den Extremitäten [1, 6, 23]. Auch die Atemmuskulatur kann von krankheitsbedingten Lähmungserscheinungen betroffen sein, was zum Atemstillstand und folglich zur Beatmung der AHP-Patienten führen kann und mitunter sogar tödlich verläuft [2, 24].

Darüber hinaus treten bei etwa jeder fünften akuten AHP-Attacke Krampfanfälle auf [3, 5]. Auch komatöse Zustände gehören zu den potentiellen Symptomen einer AHP-Erkrankung [29]. Des Weiteren berichten einige AHP-Patienten von schwerwiegenden Kopfschmerzen, die neben Schmerzen und Übelkeit teils sogar einen kurzfristigen Sehverlust nach sich ziehen [26].

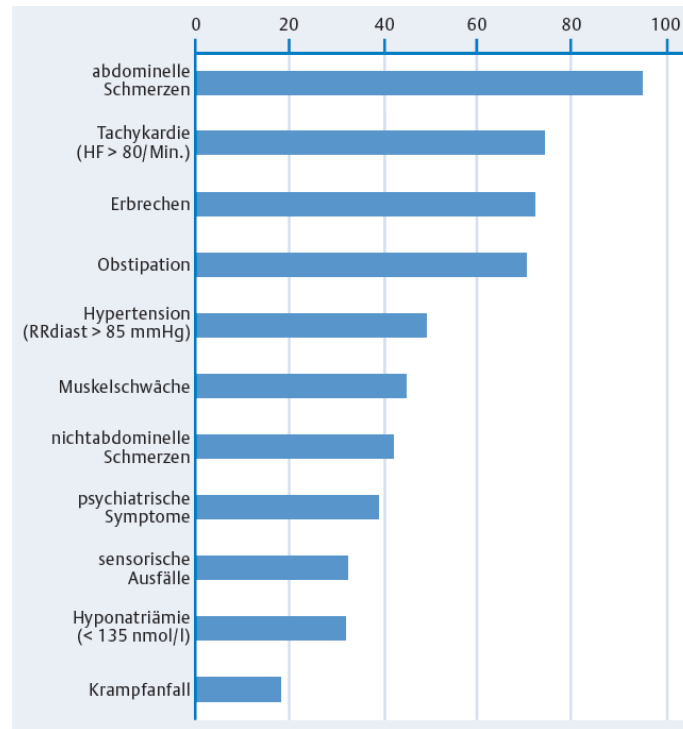


Abbildung 3-2: Übersicht der häufigsten Symptome, die während einer akuten AHP-Attacke auftreten

Quelle: [1]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die PV und die HCP können neben den neuroviszeralen Beschwerden zudem an lichtexponierten Körperstellen eine kutane Symptomatik wie z.B. Hautveränderungen in Form von Rötungen, Blasenbildung oder einer erhöhten Druckempfindlichkeit aufweisen [1, 2].

Die Symptomatik einer AHP äußert sich jedoch nicht nur anhand von akuten Attacken, sondern in der Regel auch in Form von krankheitsbedingten chronischen Beschwerden [21, 23, 28]. Diese manifestieren sich im Vergleich zu den akuten Attacken in abgeschwächter Form anhand von anhaltenden Schmerzen, Lähmungserscheinungen, ausgeprägter kontinuierlicher Fatigue, Schlafstörungen sowie fortwährender Übelkeit und einer damit dauerhaft einhergehenden verminderten Nahrungsaufnahme [21, 23, 26, 30].

Das Ausmaß einer AHP-Erkrankung beschränkt sich jedoch nicht nur auf die rein körperliche Symptomatik, sondern führt oftmals zu mentalen Problemen sowie einer generellen Verminderung der Lebensqualität Betroffener [26, 31].

Aufgrund der völligen Unberechenbarkeit der Erkrankung und der daraus resultierenden permanenten Angst vor einer erneuten, extrem schmerzhaften Krankheitsattacke leiden viele AHP-Patienten an psychiatrischen Beschwerden. Diese umfassen unter anderem starke Angstzustände, dauerhafte Psychosen, aber auch Stimmungsschwankungen, Depressionen, Halluzinationen und Verwirrtheit [1, 11, 21, 23, 32].

Zudem führt eine AHP-Erkrankung häufig zur Arbeitsunfähigkeit und damit zur Arbeitslosigkeit der Patienten, was sich wiederum negativ auf ihre finanzielle Situation auswirkt [21, 23, 26, 30, 33]. Darüber hinaus berichten viele Patienten, dass sie große Angst vor einer Fehlbehandlung in einem für sie unbekanntem Krankenhaus haben, weshalb die Patienten ihre vertraute Umgebung nahezu nicht verlassen [26]. Folglich beklagen viele AHP-Patienten das Auftreten starker sozialer Isolationsgefühle sowie die Beeinträchtigung persönlicher Beziehungen [30]. Auch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der chronischen Schmerzen, wie beispielsweise Opioiden, belastet die Lebensqualität vieler AHP-Patienten, da dies zu einer dauerhaften Abhängigkeit und damit einhergehend zu sozialer Stigmatisierung führen kann [26, 30]. Die schwerwiegende akute und chronische Symptomatik der AHP durchdringt somit nahezu alle Aspekte des alltäglichen Lebens und geht dadurch mit massiven Lebensqualitätseinschränkungen für die Betroffenen einher.

3.2.1.3 Diagnostische Verfahren

Da sich die während der akuten Attacken auftretenden Symptome auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen manifestieren können und folglich zunächst unspezifisch erscheinen, ist die korrekte Diagnosestellung der AHP oftmals schwierig und mitunter äußerst langwierig, da es zuvor oft zu Fehldiagnosen der Patienten kommt [6, 7, 34, 35]. In einem publizierten Fallbeispiel hatte ein Patient vor gesicherter AHP-Diagnose mehrere akute Krankheitsattacken, sodass er aufgrund von starken Abdominalschmerzen mit Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Taubheitsgefühl in den Extremitäten insgesamt mehrfach innerhalb von zwei Jahren hospitalisiert werden musste [35]. Anfänglich wurde nach der ersten akuten Krankheitsattacke davon ausgegangen, dass der Patient unter einer Blinddarmentzündung litt, weshalb der Blinddarm entfernt wurde [35]. Nach der Blinddarmentfernung verschlechterten sich jedoch die Symptome, sodass weitere akute Attacken auftraten, die mit weiteren Fehldiagnosen wie Sinustachykardie, renaler Kolik, interstitieller Nephritis und Darmverschluss einhergingen [35]. Erst bei der sechsten akuten Krankheitsattacke, die einer Hospitalisierung bedurfte, kam der Verdacht einer AHP auf, der folglich anhand von Laborparametern und genetischen Untersuchungen bestätigt wurde [35]. Verschiedene Publikationen berichten, dass die Zeit ab Auftreten der ersten Krankheitssymptome bis zur Diagnose einer AHP im Schnitt zwischen 6 bis 15 Jahre beträgt [5, 36]. In einer Studie zur Erfassung der Lebensqualität von AHP-Patienten zeigte sich, dass die Dauer bis zur endgültigen Krankheitsdiagnose AHP mitunter sogar 23 Jahre betragen kann [26].

Für die korrekte Diagnosestellung einer AHP-bedingten Attacke ist insbesondere die Untersuchung der Konzentrationen von Porphyrinen und seinen Intermediaten in Urin und Stuhl essenziell (Abbildung 3-3).

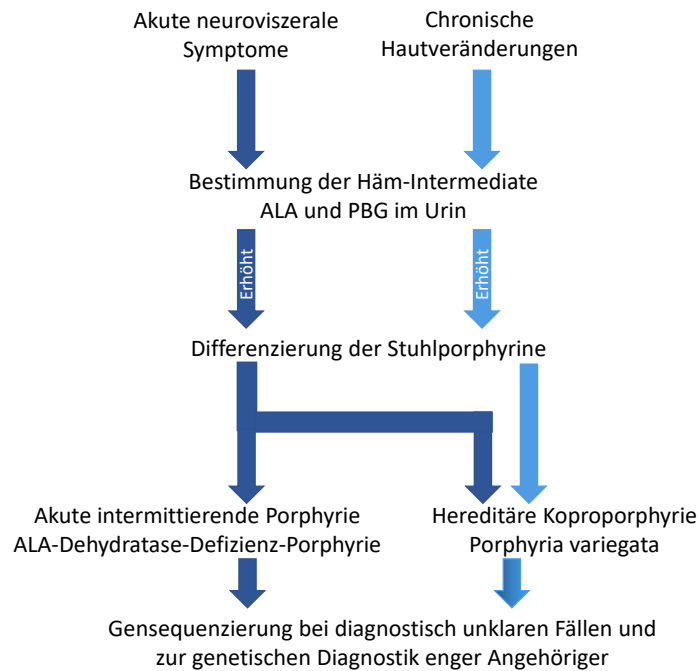


Abbildung 3-3: Differentialdiagnostik bei Verdacht auf Vorliegen einer AHP-Erkrankung

Quelle: modifiziert nach [1]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Während einer akuten Krankheitsattacke steigt die Ausscheidung der Häm-Intermediate im Urin signifikant an. Die Diagnose einer akuten AHP-bedingten Attacke gilt als bestätigt, sofern eine im Vergleich zum Normalwert mindestens 4-fache Erhöhung der ALA-Konzentration und PBG-Konzentration im Urin nachgewiesen werden kann [6, 11, 37]. Eine Ausnahme bildet hierbei die äußerst selten auftretende ADP, da bei dieser Porphyriefform ein Anstieg der ALA-Konzentration im Urin nicht mit einem Anstieg der PBG-Konzentration einhergeht [38].

Aufgrund der chromogenen Eigenschaft der Porphyrine kann sich durch die stark ansteigende Ausscheidung der Häm-Intermediate der Urin von AHP-Patienten während einer akuten Krankheitsattacke rötlich-braun verfärben [19]. Frisch abgegebener Urin von AHP-Patienten weist allerdings in der Regel keine Farbbesonderheit auf, da die Häm-Intermediate ALA und PBG selbst farblos sind [3]. Durch die Exposition gegenüber Luft und Licht kann sich der Urin über die Zeit jedoch deutlich rot verfärben und auf diese Weise wegweisend zur Diagnose einer AHP beitragen [2, 39].



Abbildung 3-4: Über die Zeit rot-verfärbter Urin eines AHP-Patienten

Quelle: [12]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zur gezielten Differenzierung der vorliegenden AHP-Unterform ist es nach biochemischer Diagnosestellung erforderlich, die konkrete Genmutation mittels Gensequenzierung zu ermitteln [7]. Da es sich bei den AHP-Unterformen um vererbte Erkrankungen handelt, ist es zudem sinnvoll, verwandte Familienmitglieder ersten Grades der betroffenen Patienten einer molekulargenetischen Untersuchung zu unterziehen [6, 19, 23]. Auf diese Weise können weitere Mutationsträger frühzeitig identifiziert werden, auch wenn sie symptomatisch bislang nicht in Erscheinung getreten sind und aufgrund der geringen Penetranz der Erkrankung ggf. auch keine Krankheitssymptome entwickeln [19]. In einer aktuell erschienenen Publikation von Hammersland *et al.* (2019) wurden Merkmalsträger einer AHP sowie Patienten, die unter einer AHP leiden, zu ihrer Erfahrung mit der genetischen Untersuchung bezüglich des Vorhandenseins von Mutationen in den Genen von Häm-Synthese-Enzymen befragt [40]. Dabei konnte aufgezeigt werden, dass das Hauptmotiv für die genetische Untersuchung das Vorhandensein einer AHP-Erkrankung innerhalb der Familie war [40]. Die zweithäufigste Motivation für die genetische Untersuchung war, dass wenn bei den eigenen Kindern eine mögliche Mutation vorläge, Krankheitsauslöser bewusst vermieden und so deren Risiko, eine Attacke zu entwickeln, reduziert werden könnte [40]. Daher wird auch asymptotischen Merkmalsträgern geraten, Trigger-Faktoren bestmöglich zu umgehen, um das Risiko, akute und potenziell lebensbedrohliche Attacken zu entwickeln, zu minimieren [19]. Bei Vorliegen entsprechender Mutationen werden die Mutationsträger über auslösende Faktoren einer AHP informiert, wodurch das Auftreten von Beschwerden vermieden werden und bei Auftreten von Symptomen eine schnelle sowie korrekte Diagnose erfolgen kann [2, 11, 41].

3.2.1.4 Therapeutische Optionen zur Behandlung der Patienten mit AHP

Auch bei frühzeitiger und korrekt gestellter Diagnose einer AHP sind die derzeitigen Therapieoptionen der betroffenen AHP-Patienten sehr limitiert. Zunächst sieht die Behandlung der AHP-Patienten vor, jene Faktoren, die zur Auslösung von akuten Attacken beitragen, zu umgehen [4, 6, 7]. Dies beinhaltet u. a. die Vermeidung von Stress, Alkohol, Nikotin, Nahrungskarenz und die Absetzung porphyrinogener Medikamente wie z. B. Phenytoin [2, 10].

Die Behandlung einer akuten Krankheitsattacke erfolgt in Deutschland stets auf der Intensivstation eines Krankenhauses. Symptomatische Behandlungen wie z. B. die Gabe von Analgetika zur Linderung der Schmerzen oder auch von sedativen Neuroleptika zur Behandlung der Angst können auch dann bereits begonnen werden, wenn die Diagnose einer akuten Attacke noch nicht bestätigt wurde [11].

Eine ursächliche Therapie darf in Deutschland jedoch nur dann eingeleitet werden, sofern die Diagnose einer akuten AHP-Attacke durch einen deutlichen Anstieg der Konzentrationen der Häm-Intermediate ALA und PBG im Urin bestätigt werden kann [11]. In diesem Fall steht derzeit als einzige medikamentöse Maßnahme die intravenöse (i.v.) Verabreichung von Hämin zur Verfügung. Die Verabreichung von Hämin resultiert biochemisch in einem deutlichen Anstieg der intrazellulären Häm-Konzentration mit konsekutiver Feedback-Inhibition der ALAS1. Dadurch kann die Bildung toxischer Konzentrationen von Häm-Intermediaten supprimiert und Symptome einer akuten Krankheitsattacke können gelindert werden [3, 5, 11]. Aufgrund der schnellen Verstoffwechslung des Hämins durch die Hämoxxygenase ist die Wirkung des verabreichten Hämins auf die ALAS1 allerdings nur auf etwa eine Woche begrenzt [7]. Es gibt Hinweise aus einzelnen Fallberichten, dass die Gabe von Hämin nur bei der Hälfte der behandelten Patienten Effekte gezeigt hat [42]. In der bislang einzigen prospektiven Studie konnte eine signifikante Wirkung von Hämin nicht belegt werden [43]. Diese Studie umfasste allerdings mit 12 Patienten ebenfalls nur wenige Teilnehmer. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 112 AHP-Patienten konnte nicht gezeigt werden, dass eine prophylaktische Behandlung mit Hämin zur Verbesserung der chronischen Krankheitssymptome beiträgt [21]. Eine langfristige Behandlung mit exogenem Hämin kann zudem zu einer Anreicherung von Eisen in der Leber und somit zu einer chronischen inflammatorischen Schädigung dieser führen [22]. Des Weiteren kann eine kontinuierliche Verabreichung von Hämin die Aggregation von Thrombozyten fördern. Deshalb sind Thrombosen und venöse Obliterationen gefürchtet. Da Hämin i.v. appliziert werden muss, kann ferner eine für den Patienten sehr schmerzhafte Phlebitis, eine Venenentzündung, auftreten [3, 44]. Auch Fieber gehört zu den bekannten Nebenwirkungen kontinuierlicher Hämin-Infusionen [44]. Aufgrund der vielseitigen Nebenwirkungen bei der Behandlung wird von vielen Experten empfohlen, mit Hämin nur in Akutfällen zu behandeln [22]. Auch in Deutschland beschränkt sich die Behandlung mit Hämin auf die akut auftretenden Attacken und ist gemäß Zulassung nicht zur prophylaktischen Anwendung angezeigt [45]. Weitere kausale Therapieoptionen zur Vermeidung des Auftretens akuter Krisen sind derzeit nicht verfügbar [27].

Als adjuvante Therapie kann bei akuten Attacken zudem eine kurzfristige i.v.-Verabreichung von Kohlenhydraten wie Glukose erfolgen [6, 11, 37]. Hohe Glukosekonzentrationen sowie hohe Konzentrationen anderer metabolisierter Kohlenhydrate haben eine repressive, also hemmende Wirkung auf die Aktivität der ALAS1 [5]. Die Verabreichung von Glukose allein reicht jedoch meist nicht aus, um die akuten Attacken effektiv zu lindern [37]. Zudem hat die Linderung der Schmerzen bei AHP-Patienten, insbesondere während einer akuten Attacke, höchste Priorität [6].

Eine Übersicht der derzeitigen symptomorientierten Behandlungsoptionen einer akuten Attacke ist in der nachfolgenden Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Therapieoptionen einer akuten AHP-Attacke

| Problem / Symptom | Therapie |
|--|--|
| Akkumulation von Porphyrinmetaboliten als Folge der Hochregulation der Häm-Synthese | <ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Hämin • Gabe von Kohlenhydraten • Identifikation und bestmögliche Elimination auslösender Faktoren (z. B. Nikotin, porphyrinogene Medikamente, Nahrungskarenz, Alkohol) |
| Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes | <ul style="list-style-type: none"> • bei Dehydratation: Elektrolytlösung • bei Hyponatriämie: zunächst Flüssigkeitsrestriktion, danach langsamer Flüssigkeitsausgleich • bei Ödemen: Gabe von Furosemid |
| Abdominelle und/oder nicht abdominelle Schmerzen | <ul style="list-style-type: none"> • Analgetika (z. B. Morphin) • Kein Pentazodin, da porphyrinogen! |
| Übelkeit, Erbrechen | <ul style="list-style-type: none"> • Antiemetika (z. B. Ondasetron) |
| Darmverschluss (Paralytischer Ileus) | <ul style="list-style-type: none"> • Acetylcholinrezeptor-Antagonisten (z. B. Neostigmin) |
| Krampfanfälle | <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine (z. B. Diazepam) • Korrektur einer potenziellen Hyponatriämie • Antikonvulsiva (z. B. Gabapentin) zur Langzeittherapie |
| Psychosen | <ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptikum (z. B. Chlorpromazin) |
| Tachykardie oder arterielle Hypertonie | <ul style="list-style-type: none"> • Betablocker (z. B. Propranolol) |
| Aufsteigende Lähmung mit Ateminsuffizienz | <ul style="list-style-type: none"> • Beatmung |
| Motorische Neuropathie | <ul style="list-style-type: none"> • Physiotherapie |
| Infektionen | <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika (z. B. Tetracyclin) |
| Obstipation | <ul style="list-style-type: none"> • Osmotische Abführmittel (z. B. Macrogol) |
| Quelle: modifiziert nach [29] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bei einigen AHP-Patienten, die beispielsweise nicht auf eine Behandlung mit Hämin reagieren und besonders schwerwiegende akute Attacken sowie massive Einschnitte in ihrer Lebensqualität aufweisen, besteht die Möglichkeit, eine orthotope Lebertransplantation (OLT) durchzuführen [46, 47]. Obwohl eine OLT zu einer biochemischen und symptomatischen Remission der AHP-Patienten führen kann, sollte diese als letzte Behandlungsmöglichkeit erst nach Versagen aller anderen Therapieoptionen herangezogen werden, da dies ein höchst invasiver Eingriff ist, der mit starken Nebenwirkungen wie Leberarterien-Thrombose sowie einer hohen Sterblichkeitsrate einhergehen kann [5, 6, 47, 48].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Regel bereits bestehende fortgeschrittene Nervenschädigungen irreversibel sind und somit auch nach erfolgreicher OLT bestehen bleiben [47].

3.2.1.5 Prognose und prognostische Faktoren der AHP

Die Identifikation von prognostischen Faktoren kann dazu beitragen, Aussagen über den Verlauf einer Erkrankung abzuleiten. Die Verfügbarkeit von Daten zu prognostischen Faktoren der AHP ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sehr limitiert. Zudem wurden bisher keine konkreten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen identifiziert, die den Schweregrad oder die Prognose der Erkrankung vorhersagen können [7].

Auch wenn die Mortalitätsrate bei AHP-Patienten, die vor den 1980er Jahren noch etwa bei 25 % - 35 % lag [4, 49-51], mittlerweile verbessert ist, gestaltet sich die adäquate Behandlung der vielfältigen Symptome von AHP-Patienten weiterhin äußerst schwierig [4, 49, 50]. Insbesondere die Seltenheit und die unspezifisch erscheinenden Symptome der Erkrankung führen weiterhin dazu, dass viele Betroffene gar nicht oder erst sehr spät korrekt diagnostiziert werden [7]. Vor allem bei spät diagnostizierten Patienten treten jedoch häufig eine Vielzahl von Komplikationen auf, da die Patienten bereits Schädigungen von der Erkrankung davongetragen haben. Zu diesen Komplikationen zählen u. a. chronischer Bluthochdruck sowie ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer Nierenfunktionsstörung bzw. Niereninsuffizienz und insbesondere von hepatozellulären Karzinomen [3, 4, 39, 52]. In einer deutschen Kohortenstudie, die insgesamt 45 symptomatische AHP-Patienten umfasste, wiesen drei Patienten Lebertumore auf, woran einer der Patienten verstarb [23]. Insgesamt verstarben drei der 45 symptomatischen AHP-Patienten aus der Studie [23]. Die anderen beiden AHP-Patienten, die verstorben waren, litten unter schweren Verlaufsformen der Erkrankung [23]. Einer der Patienten wies schwerwiegende Krankheitsmanifestationen wie Elektrolytenimbalance, optische und akustische Halluzinationen, Parese und kardiale Symptome auf [23]. Der andere Patient litt aufgrund schwerer neurologischer Komplikationen nach einer Krankheitsattacke unter einer Tetraparese, war auf einen Rollstuhl angewiesen und entwickelte zudem aufgrund von wiederkehrenden Attacken eine chronische Niereninsuffizienz [23].

In einer aktuellen norwegischen Kohortenstudie von 2020 konnte gezeigt werden, dass AHP-Patienten ein höheres Risiko aufweisen, langfristig arbeitsunfähig zu werden und folglich vorzeitig in Rente gehen zu müssen [33]. Dieses Risiko war am höchsten bei AHP-Patienten, die aufgrund akuter Attacken bereits hospitalisiert worden waren, wo hingegen kein erhöhtes Risiko bei asymptomatischen Merkmalsträger vorlag [33]. Auch in dieser Kohortenstudie wurde nachgewiesen, dass AHP-Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von hepatozellulären Karzinomen haben [33]. In einer deutschen monozentrischen Studie von Lang *et al.* (2015) war das Risiko der untersuchten AHP-Patienten, hepatozellulären Karzinome zu entwickeln, 35-fach erhöht [53].

3.2.1.6 Charakterisierung der Zielpopulation

Die in dem vorliegenden Abschnitt beschriebene Zielpopulation von Givosiran (Givlaari®) umfasst die in der Fachinformation von Givosiran angezeigte Patientenpopulation. Diese umfasst Patienten, die mindestens 12 Jahre alt sind und an einer behandlungsbedürftigen AHP leiden [54]. Somit ist die Behandlung mit Givosiran bei allen AHP-Patienten, also allen Mutationsträgern mit Symptomen einer AHP, ab 12 Jahren indiziert. Die Anwendung von Givosiran zur Behandlung der AHP ist dabei unabhängig von der Unterform der Erkrankung.

Abschnitt 3.2.3 beinhaltet Angaben zu Inzidenz und Prävalenz der AHP in Deutschland, aus denen anschließend in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation hergeleitet wird.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Givosiran ist für die Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert und wurde am 29.08.2016 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt (EU/3/16/1731) [15].

Bei der Anerkennung des OD-Status eines Arzneimittels werden neben der Seltenheit und dem Schweregrad der Erkrankung auch der Mangel an bestehenden Therapieoptionen berücksichtigt. Der hohe Bedarf an neuen und alternativen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet der AHP wird daher bereits durch die Zuteilung des OD-Status von Givosiran deutlich.

Die AHP-Patienten leiden stark unter ihrer Krankheitslast

Die AHP ist eine selten auftretende Erkrankung, die durch eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Häm-Synthese hervorgerufen wird. Dies führt zur Akkumulation toxischer Häm-Intermediate, was sich klinisch in akuten Krankheitsattacken, die sporadisch oder wiederkehrend auftreten und mitunter sogar bis zum Tod des Patienten führen können, manifestiert [2, 3, 7]. In einer Publikation von Simon *et al.* von (2018) werden die Symptome und Beschwerden der AHP-Patienten, insbesondere während der Akutphase, eingehend beschrieben [26]. Gemäß der Wahrnehmung der AHP-Patienten ist eine krankheitsbedingte akute Attacke ein Ereignis, das für sie „komplett unerträglich“ sowie völlig unkontrollierbar ist [26]. Aufgrund der Schwere der Attacken müssen die Patienten intensivmedizinisch betreut und daher regelhaft hospitalisiert werden [21, 24, 26]. In der deutschen Kohortenstudie von Bronisch *et al.* (2019) mussten knapp die Hälfte (44,4 %) der AHP-Patienten mindestens einmal bezüglich ihrer Symptome intensivmedizinisch betreut werden [23].

Insgesamt dauern die Attacken bei AHP-Patienten mehrere Tage an und sind folglich sehr kräftezehrend. Nach den Attacken benötigen die AHP-Patienten daher mitunter mehrere Tage oder sogar Wochen, um sich körperlich und mental von den erlebten Strapazen zu erholen, wobei sich viele der akuten Symptome auch als chronische Beschwerden manifestieren können [26]. Dabei variiert die Häufigkeit sowie die Intensität der Attacken patientenindividuell [21, 23].

Das Hauptsymptom einer akuten AHP-bedingten Attacke sind intensive Abdominalschmerzen, die bei nahezu allen Patienten in der Akutsituation auftreten [1, 21, 23, 24, 55]. In der Publikation von Simon *et al.* berichten die AHP-Patienten detailliert über ihre Empfindungen dieser akuten Schmerzen. Die AHP-Patienten beschreiben die akuten Schmerzen als „*qualvoll*“, „*unerträglich*“, „*wie Messerstiche*“ und „*brennend wie Feuer*“ [26]. Zur Intensität der akuten Schmerzen geben die Patienten an, dass es sich aus ihrer Sicht um den „*absolut schlimmsten Schmerz in der Welt*“ handelt, der noch stärker als Geburtsschmerz und daher insgesamt ein normaler Alltag nicht zu bewältigen sei [26]. In der Kohortenstudie von Gouya *et al.* (2019) konnte gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte (54 %) der 98 AHP-Patienten, die eine akute Attacke erlebt haben, während der Akutsituation mit Opioiden behandelt wurden [21]. Einige AHP-Patienten werden sogar prophylaktisch mit Opioiden und anderen Analgetika behandelt [21]. Trotz des Einsatzes starker Schmerzmittel erfahren dennoch nicht alle Patienten durch die Behandlung mit starken Analgetika eine angemessene Linderung ihrer Schmerzen [1, 26, 28]. In der amerikanischen Kohortenstudie von Bonkovsky *et al.* (2014), die 108 AHP-Patienten umfasste, wurden 50 % der Patienten während einer akuten Attacke mit Opioiden behandelt, jedoch gaben nur 44 % hierbei an, dass diese effektiv die Schmerzen lindern [28].

Neben den extremen, meist kolikartigen Schmerzen im abdominalen Bereich und der massiven Erschöpfung als Folge der Attacke zählen insbesondere Übelkeit und Erbrechen, aber auch Diarrhöe und Obstipation, zu den typischen Symptomen der akuten Episode [1, 24, 26]. Dabei geben die Patienten an, dass die massive Übelkeit neben dem intensiven Schmerz ein Hauptsymptom der akuten AHP-Attacke darstellt [24, 26, 28, 55] und berichten im Zuge dessen, dass diese sie „*förmlich ausschaltet*“ und sich ebenfalls „*unkontrollierbar*“ anfühlt [26]. Zudem geht die Übelkeit oft mit starkem Erbrechen der Patienten einher, sodass diese schließlich nur noch Galle spucken und durch die Übelkeit keine weitere Nahrung mehr aufnehmen können [26]. Dies trägt wiederum zur extremen Erschöpfung der AHP-Patienten bei. Des Weiteren manifestiert sich die Erkrankung bei etwa der Hälfte der Patienten in neurologischen Symptomen wie beispielsweise Lähmungserscheinungen oder Krampfanfällen [1, 3, 23].

Durch das spontane, oftmals unvorhersehbare Auftreten der Krankheitsattacken leiden viele der Patienten zudem unter schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen wie Angstzuständen oder Depressionen als Begleiterscheinung einer AHP [1, 21, 23, 32]. Die symptomatische Manifestation der Erkrankung ist in den meisten Fällen jedoch nicht nur auf die akuten Attacken limitiert, sondern tritt bei einem Großteil der Patienten auch chronisch u. a. in Form dauerhafter körperlicher Beschwerden wie Schmerzen und Fatigue, aber auch anhand psychischer Probleme wie Depressionen oder Angstzustände auf [21, 23, 26, 30].

In aktuellen Kohortenstudien berichteten dabei die AHP-Patienten, dass Schmerzen und Fatigue die am stärksten beeinträchtigenden Symptome der Erkrankung seien [21, 23]. Zudem leiden viele AHP-Patienten an Folgekomplikationen wie chronischer Hypertonie oder Nierenfunktionsstörung und haben ein erhöhtes Risiko, Leberkrebs zu entwickeln [3, 4, 33, 39, 52, 53].

Der Schweregrad und die Unvorhersehbarkeit der Symptomatik stellt für die Betroffenen somit eine extreme körperliche und psychische Belastung dar, was häufig zur Berufsunfähigkeit führt und/oder die Lebensqualität sowie den Alltag der Betroffenen nachhaltig einschränkt [24, 26, 30, 33]. So berichteten bei Bronisch *et al.* mehr als 70 % der eingeschlossenen deutschen AHP-Patienten, dass sie krankheitsbedingte Einschränkung in ihren Freizeitaktivität, insbesondere bei Reiseaktivitäten, erleben [23].

Aktuell fehlen Medikamente, um die AHP-Patienten kausal zu behandeln

Trotz der dringenden Behandlungsnotwendigkeit bei den AHP-Patienten fehlen in Deutschland derzeit medikamentöse Therapieoptionen zur effektiven Vermeidung bzw. Verringerung der massiv belastenden akuten Krankheitsattacken.

Als nichtmedikamentöse Maßnahmen hat die Vermeidung potenzieller Attacken-auslösender Faktoren wie z. B. Rauchen, Stress, Alkoholkonsum oder die Einnahme porphyrinogener Medikamente einen hohen Stellenwert [32]. Als weitere nichtmedikamentöse Therapieoption der AHP-Patienten kann eine OLT erwogen werden [7, 46]. Dabei wird die Leber, der Syntheseort der akkumulierenden Häm-Intermediate von AHP-Patienten, durch ein gesundes Spenderorgan ersetzt, wodurch die Akkumulation von Häm-Intermediaten aufgrund der mutationsbedingten Synthesestörung vermindert wird [4]. Eine OLT ist allerdings mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert, weshalb diese erst bei Ausschöpfung aller weiteren Therapieoptionen erwogen und als „*finale Behandlungsoption*“ betrachtet wird [6, 7]. Schlussfolgernd wird die OLT nur bei AHP-Patienten, die keinen adäquaten Venenzugang für die Verabreichung von Hämin aufweisen, refraktär auf eine Hämin-Behandlung reagieren oder Attacken in einem lebensbedrohlichen Schweregrad aufweisen, in Betracht gezogen und wird daher meist als letzte Therapieoption in der Indikation angesehen [46]. Dies wird auch in der deutschen Kohortenstudie von Bronisch *et al.* deutlich, in welcher lediglich zwei von insgesamt 45 Patienten mit krankheitsbedingten Symptomen eine Lebertransplantation erhalten haben [23]. Beide Patienten wiesen aufgrund häufig wiederkehrender Attacken unter einem schwerwiegenden Verlauf der Erkrankung und sprachen nur unzureichend auf eine Behandlung mit Hämin an [23]. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, welche die OLT als hochgradig invasiven Eingriff häufig nach sich ziehen kann, zählt insbesondere die Ausbildung einer Leberarterien-Thrombose [5, 48]. Diese entwickelten vier von zehn AIP-Patienten, die in Großbritannien zwischen 2002 und 2010 wegen wiederkehrender Krankheitsattacken eine OLT erhalten haben, weshalb ein Patient sogar ein erneutes Lebertransplant benötigte [48]. Hinzu kommt, dass die limitierte Verfügbarkeit an adäquaten Spenderorganen die Anzahl der AHP-Patienten, die durch eine OLT therapiert werden könnten, stark begrenzt. Gesamtbetrachtet kann folglich der therapeutische Bedarf der meisten AHP-Patienten durch eine OLT nicht gedeckt werden.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bereits bestehende fortgeschrittene Nervenschädigungen, die krankheitsbedingt entstanden sind, in der Regel irreversibel sind und folglich selbst nach erfolgreicher OLT bestehen [47].

Aktuell stellt die Therapie mit i.v. appliziertem Hämin (Handelsname Normosang) die einzige medikamentöse Option dar, die spezifisch zur kausalen Behandlung akuter AHP-Attacken angezeigt ist, die zulassungskonform jedoch nur in der Akutsituation indiziert ist [45].

Durch das exogene Zuführen von Hämin wird der intrazelluläre Häm-Spiegel erhöht, wodurch wiederum die ALAS1 gehemmt und die Biosynthese der toxischen Häm-Intermediate zum Erliegen kommt [5]. Hämin darf jedoch in Deutschland nur dann verordnet werden, wenn die Diagnose des Auftretens einer akuten AHP-Attacke als gesichert gilt [11, 45]. Gemäß der Fachinformation von Normosang müssen dabei folgende Kriterien vor Behandlungsbeginn bestätigt vorliegen [45]:

- Vorhandensein einer entsprechenden Familienanamnese oder einer persönlichen Vorgeschichte
- Vorhandensein klinischer Zeichen
- Erhöhte ALA- und PBG-Werte im Urin nach quantitativer Bestimmung.

Im Akutfall wird der AHP-Patient mindestens vier Tage lang mit Hämin behandelt [45]. Eine Behandlung mit Hämin über einen Zeitraum von sieben Tagen hinaus ist in Deutschland gemäß der Fachinformation von Normosang nicht angezeigt [45]. Gründe hierfür sind insbesondere eine Störung der Häm-Homöostase sowie das potenzielle Auftreten verschiedenster Nebenwirkungen [3, 22, 44]. So erhöht eine andauernde Behandlung mit Hämin langfristig die Aktivität der Hämoxygenase, welche den Abbau von Häm katalysiert [22]. Frequentiertes Zuführen von exogenem Hämin führt folglich zu einem fortlaufend gesteigerten Abbau des Häms über die Hämoxygenase, wodurch der Häm-Biosyntheseweg letztlich wieder verstärkt initiiert wird [6, 10, 22]. Es konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass seit Verfügbarkeit von Hämin die berichtete Rate an AIP-Patienten mit wiederkehrenden Krankheitsattacken um mehr als das Vierfache angestiegen ist, was auf die erhöhte Aktivität der Hämoxygenase und inflammatorische Reaktionen (oxidativer Stress) zurückgeführt wird [22]. Eine langandauernde Behandlung mit Hämin, sowohl durch wiederholte Akutbehandlungen als auch durch eine prophylaktischer Behandlung, und die daraus resultierende zusätzliche Störung der Häm-Homöostase kann des Weiteren zu Symptomen wie chronischer Leberentzündung führen [22]. Zudem kann die Langzeitbehandlung mit Hämin die Entstehung einer Hämin-Abhängigkeit fördern, da kontinuierlich mehr Hämin zur Erhöhung des intrazellulären Häm-Pools benötigt wird [27]. Bei Patienten, die folglich auf regelmäßige Verabreichungen von Hämin angewiesen sind, hat ein Abbruch der Langzeitbehandlung das Auftreten von Entzugssymptomen, die den Symptomen einer akuten Krankheitsattacke ähneln, zur Folge [27]. Die Verabreichung von Hämin fördert zudem die Aggregation von Thrombozyten, weshalb durch die frequentierte Anwendung auch thrombotische Komplikationen entstehen können [27]. Die i.v.-Verabreichung des Hämins kann zudem zu Fieber sowie zu sehr schmerzhaften Venenentzündungen führen [7, 44].

Dabei können Letztere so stark ausgeprägt sein, dass die Patienten letztlich einen zentralen Venenkatheter oder Port benötigen, wodurch wiederum das Infektionsrisiko steigt [27].

Eine dauerhafte Verabreichung von Hämin kann außerdem die Eisen-Homöostase der AHP-Patienten stören. Dabei kommt es bei den Patienten zu einer stark erhöhten Eisenkonzentration, die durch eine daraus resultierende Hämosiderose zu Organschädigungen führen kann. Mögliche Folgeschäden stellen hierbei unter anderem Hepatopathie, Herzversagen oder Endokrinopathie dar [27]. All die genannten Aspekte begründen letztlich, dass in Deutschland Hämin nur in Akutsituationen gegeben werden sollte und somit nicht zur Vermeidung von Krankheitsattacken beiträgt.

Dennoch können selbst bei Anwendung von Hämin in der Akutsituation Nebenwirkungen auftreten. In der Kohortenstudie von Gouya *et al.* haben 84 % der 112 untersuchten AHP-Patienten bezüglich der Linderung ihrer akuten Attacken eine Behandlung mit Hämin erhalten [21]. Dabei traten bei 59 % der Patienten Hämin-bedingte Nebenwirkungen auf [21].

Weitere medikamentöse Behandlungsoptionen der AHP-Patienten dienen der Regulierung der Häm-Synthese und sind daher als supportive Therapieoptionen zu betrachten. Bei akuten Attacken werden die AHP-Patienten daher neben Hämin auch mit i.v. applizierten Kohlenhydraten behandelt, die eine hemmende Wirkung auf die ALAS1-Aktivität haben [5, 11, 37]. Die Verabreichung von Kohlenhydraten wie Glukose ist jedoch lediglich als adjuvante Therapie zu betrachten, welche als alleiniger Behandlungsansatz die Häm-Synthese nicht effektiv steuern kann [37]. Da zur Ausbildung einer akuten Attacke auch hormonelle Schwankungen beitragen können, wird zudem versucht, diesen entgegenzuwirken. Hierbei spielt als wichtiger *Trigger*-Faktor von akuten Attacken besonders die menstruale Ausschüttung des Hormons Progesteron eine wichtige Rolle, da dieses hoch potent die ALAS1 induziert [56]. Eine Hormon-supprimierende Therapie, bei der die Produktion von Sexualhormonen wie Progesteron durch die Gabe eines *Gonadotropin-Releasing-Hormon*-Agonisten herunterreguliert wird, kann sich in diesem Zusammenhang günstig auf die menstruationsabhängige Entstehung von AHP-Attacken auswirken. Diese Hormontherapie beeinträchtigt jedoch sehr stark die Ovulation und führt oftmals zum Ausbleiben des Eisprunges. Junge Frauen werden medikamentös in die Menopause versetzt. Zudem steigert die Behandlung langfristig das Risiko, an Osteoporose zu erkranken, weshalb insgesamt eine Hormon-supprimierende Therapie für einen Großteil der AHP-Patientinnen keine langfristige Behandlungsoption darstellt [34, 56, 57].

Neben der spezifischen Behandlung mit Hämin werden alle AHP-Patienten symptomorientiert therapiert [7, 27, 32]. Die symptomorientierte Therapie umfasst dabei sowohl die Behandlung der intensiven Beschwerden während der akuten Attacken als auch die Behandlung chronisch auftretender Symptome [7, 27, 32]. Bei den AHP-Patienten spielt die Schmerztherapie mit teils starken Analgetika wie Narkotika und/oder Opioiden bei akuten sowie chronischen Schmerzen eine zentrale Rolle bei der Behandlung der Erkrankung [11, 27, 28]. So gaben in einer Studie von Bonkovsky *et al.* rund ein Drittel (30 %) der 106 AHP-Patienten an, jeden Tag Schmerzmittel zu verwenden [28].

Auch in einer Studie aus dem Jahr 2017 konnte gezeigt werden, dass mehr als dreiviertel der AHP-Patienten nach Diagnosestellung mindestens eine Verschreibung für ein Opioid erhalten haben und mehr als die Hälfte der AHP-Patienten für mindestens 28 Tage mit oralen Opioiden versorgt wurden [58].

In einer Studie von Naik *et al.* (2016), bei der AHP-Patienten mit wiederkehrenden Attacken zu ihrer Erfahrung und zu ihren Bedenken befragt wurden, sind bereits alle befragten AHP-Patienten schon einmal mit Opioiden behandelt worden [30]. Aufgrund der extremen Intensität der auftretenden Symptome ist es oftmals jedoch nicht möglich, den Patienten dadurch eine vollständige Linderung zu verschaffen [1, 26, 28]. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass weniger als die Hälfte der AHP-Patienten (44 %) die Verwendung von Opioiden zur Behandlung der Schmerzen bei akuten Attacken als effektiv einschätzen [28].

Die hohe Dosierung der verwendeten Analgetika kann zudem das Risiko von Nebenwirkungen und, insbesondere bei andauernder Schmerztherapie, die Ausbildung von einer Medikamentenabhängigkeit erhöhen, welche die Angst der Patienten vor gesellschaftlicher Stigmatisierung fördert [26, 30]. Insgesamt beschreiben viele AHP-Patienten, dass sie von der Behandlung mit Analgetika abhängig sind, da sie ohne diese Medikamente kein schmerzfreies Leben mehr führen können [26, 30].

Givosiran ist das erste Medikament, durch dessen zielgerichteten Wirkansatz der Ursache der AHP entgegengewirkt werden kann

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass die Optionen zur Behandlung von AHP-Patienten in Deutschland äußerst limitiert sind. Zudem ist festzustellen, dass die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen zu verschiedenen, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können. Zur langfristigen Vermeidung von akuten Attacken sowie krankheitsbedingten Beschwerden als auch zur Verbesserung der Lebensqualität von AHP-Patienten sind jedoch medikamentöse Behandlungsoptionen notwendig, die kausal wirken und somit die Akkumulation toxischer Häm-Intermediate aufgrund der Enzymdefekte reduzieren.

Die primären Ziele bei der kausalen Therapie von AHP-Patienten sollten dabei auf folgende Aspekte ausgerichtet sein:

- Unterbindung bzw. Reduktion der akut auftretenden Krankheitsattacken
- Linderung der patientenbelastenden Symptomatik und damit einhergehend die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes
- Verbesserung der Lebensqualität
- Reduktion der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen.

Givosiran besteht aus synthetischen siRNA-Molekülen (*Small Interfering Ribonucleic Acids*), anhand derer über den natürlichen Mechanismus der RNA-Interferenz die enzymatische Häm-Synthese in der Leber supprimiert wird.

Dabei wird gezielt die Proteinsynthese des ersten und limitierenden Enzyms der hepatischen Häm-Synthese um bis zu 80 % herabreguliert, sodass die daraus resultierende Akkumulation von Häm-Intermediaten stark vermindert wird. Dadurch kann die Akkumulation toxischer Häm-Intermediate effektiv unterbunden und somit die AHP kausal behandelt werden (siehe Modul 4).

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet der AHP und dessen Deckung durch Givosiran werden im Folgenden diese Therapieziele berücksichtigt. Dabei wird Bezug auf die Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen genommen, da zu diesen in der ENVISION-Studie Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran erhoben wurden.

Morbidität

Durch Givosiran kann die Rate akuten Attacke beträchtlich gesenkt, die patientenbelastende Krankheitssymptomatik wie die Schmerzen bedeutsam gelindert und die körperliche Funktionalität sowie der Gesundheits- und Patientenzustand signifikant verbessert werden

Durch den Mechanismus der RNA-Interferenz (RNAi), auf dem die Wirksamkeit von Givosiran beruht, wird die Expression der ALAS1 supprimiert. Daher wird die Initiierung der hepatischen Häm-Synthese reduziert, wodurch die Akkumulation von Häm-Intermediaten, die in hohen Konzentrationen neurotoxisch sind und Auslöser der krankheitsbedingten Beschwerden gelten [27, 59], signifikant verringert wird. Durch diesen spezifischen Wirkmechanismus, durch den bereits auf translationaler Ebene die hepatische Häm-Synthese inhibiert wird, trägt Givosiran maßgeblich dazu bei, die Rate an akuten Krankheitsattacken bei den AHP-Patienten zu verringern. Dies wirkt sich auf vielfältige Morbiditätsaspekte aus. Zum einen benötigen die AHP-Patienten weniger Hämin, das potenziell weitere Nebenwirkungen hervorrufen kann. Zum anderen leiden dadurch die Patienten weniger unter Episoden mit intensivsten Symptomen wie massivem Schmerz. Dadurch benötigen die AHP-Patienten auch weniger hochdosierte Schmerzmittel.

Durch die Attacken können auch langanhaltende Symptome wie andauernde Erschöpfung und Paralyse die körperliche Funktionalität massiv beeinträchtigen [21, 23], weshalb eine durch Givosiran hervorgerufene verringerte Attackenrate insgesamt den körperlichen Zustand der AHP-Patienten deutlich verbessern kann. Sowohl durch die akuten, als aber auch durch die chronischen Symptome sind viele AHP-Patienten körperlich eingeschränkt, weshalb sie ihren allgemeinen Gesundheitszustand insgesamt signifikant schlechter bewerten als gesunde Menschen [31, 36, 60]. Da Givosiran nicht nur temporär, sondern bei regelmäßiger Anwendung langanhaltend die hepatische Häm-Synthese herabreguliert und damit die Akkumulation neurotoxischer Intermediate reduzieren kann, trägt das Arzneimittel insgesamt zu einer langfristigen Verbesserung der Symptomatik sowie des Gesundheitszustandes und damit der Morbidität der mitunter schwerstkranken AHP-Patienten bei (siehe Modul 4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Durch Givosiran kann die Lebensqualität der Patienten, insbesondere alltägliche und soziale Aktivitäten, beträchtlich verbessert werden

Die krankheitsbedingten Beschwerden, insbesondere die intensiven Symptome während der akuten Krankheitsattacken, beeinflussen das alltägliche Leben der AHP-Patienten massiv [24, 26, 30, 31, 36, 60, 61]. Daher ist die Lebensqualität von AHP-Patienten, insbesondere jener mit AIP, stark beeinträchtigt [36]. Dies konnte auch für deutsche AHP-Patienten gezeigt werden: in der deutschen Kohortenstudie von Bronisch *et al.* bewerteten die AHP-Patienten ihre krankheitsbedingte Einschränkung der Lebensqualität auf einer 11-Punkte-Skala (0 Punkten = keine Einschränkung, 10 Punkte = maximale Einschränkung) durchschnittlich mit 5 Punkten [23]. AHP-Patienten weisen dabei insbesondere durch ihre körperlichen Einschränkungen Einbußen in ihrer Lebensqualität auf und bewerten auch ihren allgemeinen Gesundheitszustand insgesamt signifikant schlechter als gesunde Menschen [31, 36, 60]. Es konnte nachgewiesen werden, dass akute Krankheitsattacken zu posttraumatischen Belastungsstörungen bei den AHP-Patienten führen können, und dass insgesamt mehr als 80 % der AHP-Patienten mit wiederkehrenden Attacken unter psychischen Störungen leiden [24, 60]. Depressionen sowie andauernde Angstzustände sind unter den AHP-Patienten weit verbreitet und schränken den Alltag dieser massiv ein [21, 23, 26, 36, 61]. Aufgrund ihrer starken Krankheitsbeschwerden ist das Leben vieler AHP-Patienten durch zahlreiche Krankenhausaufenthalte charakterisiert [21, 23, 26, 30]. Zudem können viele AHP-Patienten krankheitsbedingt ihrem Beruf nicht weiter nachkommen [24, 26, 60]. Rund die Hälfte (48 %) der analysierten deutschen AHP-Patienten bei Bronisch *et al.* berichten von krankheitsbedingten Einschränkungen in ihrem Beruf, mehr als ein Viertel (26 %) wurde aufgrund krankheitsbedingter Probleme arbeitslos [23]. Diese Einschnitte im Beruf führen zu einem zu großen finanziellen Einbußen, zum anderen aber auch zur sozialen Isolation der AHP-Patienten. So trägt die Angst vor den massiven Erkrankungssymptomen, insbesondere jener während der Akutsituationen, dazu bei, dass sie keine weiten Wegstrecken von ihrem gewohnten Krankenhaus, indem man auf eine entsprechende Notfallbehandlung beim Auftreten von AHP-Attacken eingestellt ist, unternehmen wollen und somit weder aus beruflichen, noch aus privaten Gründen Reisen in Kauf nehmen [23, 26, 30]. Da die Erkrankung somit nahezu alle Bereiche des Alltags- und Soziallebens der AHP-Patienten durchdringt, werden im Anwendungsgebiet medikamentöse Behandlungsoptionen benötigt, die die Lebensqualität der Patienten nachhaltig verbessern.

Der sich daraus ergebende Bedarf kann durch die Behandlung mit Givosiran gedeckt werden. Durch den kausal wirkenden Ansatz von Givosiran kann die Symptomatik der Erkrankung, insbesondere bezüglich der körperlichen Funktionalität der Patienten, verbessert werden, was wiederum die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst. Die Behandlung mit Givosiran bewirkt, dass die AHP-Patienten mobiler werden, sie somit wieder vermehrt alltäglichen sowie sozialen Aktivitäten nachkommen können. Givosiran fördert die Verbesserung des allgemeinen Zustandes und die allgemeine Behandlungszufriedenheit der Patienten, sodass diese den Eindruck bekommen, dass ihnen durch Givosiran wieder verstärkt die Rückkehr in ein normales Leben ermöglicht wird (siehe Modul 4).

Nebenwirkungen

Die hohe Wirksamkeit von Givosiran geht mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil einher

Da Arzneimittel neben positiven Behandlungseffekten auch zu Nebenwirkungen führen können, ist es bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen notwendig, zielgerichtet zu behandeln, um die Effektivität der Behandlung zu verbessern und gleichzeitig mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen, welche die Patienten zusätzlich belasten könnten, zu vermeiden. Aktuell werden die AHP-Patienten, insbesondere bezüglich ihrer Schmerzen, symptomorientiert und bei akuten Attacken mit Hämin behandelt.

Wie zuvor beschrieben sind aber sowohl die Behandlung mit Analgetika als auch mit Hämin mit diversen Nebenwirkungen behaftet, weshalb die Hämin-Behandlung in Deutschland auch nur bei akuten Attacken angezeigt ist.

Givosiran ist ein Wirkstoff, bei dem stabilisierte siRNA-Moleküle, die homolog zur Boten-RNA des *ALAS1*-Gens sind, mit der Zuckerverbindung N-Acetylgalaktosamin (GalNac) konjugiert sind. Die Konjugation mit dem GalNac ermöglicht es, dass die siRNA-Moleküle spezifisch in die Leberzellen aufgenommen werden. Dadurch kann der auf RNAi basierende Wirkmechanismus von Givosiran den hepatischen Häm-Syntheseweg gezielt bereits auf transkriptioneller Ebene unterbinden und somit herunterregulieren. Damit wirkt Givosiran gewebespezifisch, wodurch mögliche systemische Nebenwirkungen des Wirkstoffes auf andere Organsysteme weitergehend vermieden werden können. In den Leberzellen entfaltet sich die Wirksamkeit von Givosiran katalytisch. Dies bedeutet, dass die siRNA von Givosiran tausende RNAi-Reaktionen initiiert, ohne dabei verbraucht zu werden. Dadurch hat Givosiran zum einen eine lange Halbwertszeit und muss nur einmal monatlich verabreicht werden. Zum anderen wird dadurch die benötigte Menge des Wirkstoffes verringert, was sich günstig auf die Verträglichkeit von Givosiran auswirkt. Givosiran ist zudem das einzige Medikament im Anwendungsgebiet, das nicht über i.v.-Infusion, sondern als subkutane (s.c.) Injektion verabreicht wird. Dabei hat die s.c.-Verabreichung, bei der den Patienten die Givosiran-Lösung unter die Haut gespritzt wird, gegenüber der i.v.-Infusion patientenrelevante Vorteile. Einerseits können die zuvor genannten möglichen Komplikationen bei der i.v.-Verabreichung vermieden, zum anderen die Dauer der Verabreichung, die vielen Patienten bei der Verabreichung der Infusion zu schaffen macht, deutlich verkürzt werden.

Schlussfolgerung - Bedarfsdeckung durch Givosiran

Givosiran besteht aus synthetischer siRNA, die über den natürlichen Mechanismus der RNAi die enzymatische Häm-Synthese in der Leber herunterreguliert. Dabei wird die Akkumulation von Häm-Intermediaten dosisabhängig stark vermindert. Im Vergleich zu medikamentösen Therapieoptionen, welche die Akkumulation der Häm-Intermediate durch die Inhibierung der ALAS1-Aktivität reduzieren, greift die Wirkung von Givosiran bereits auf der Ebene der ALAS1-Expression. Durch den RNAi-basierten Mechanismus von Givosiran wird weniger ALAS1 gebildet, wodurch die Häm-Synthese und damit verbunden die Akkumulation toxischer Häm-Intermediate effektiv supprimiert wird.

Givosiran stellt gesamt betrachtet im Anwendungsgebiet der seltenen AHP eine kausal wirkende, medikamentöse Therapieoption dar, die nicht nur zur Behandlung akuter Attacken, sondern auch zur Vermeidung dieser sowie zur Verbesserung der chronischen Symptome und somit auch zur Anwendung zwischen den Akutphasen bei AHP-Patienten angezeigt ist. Durch die positiven Behandlungsaspekte, die mit Givosiran zu den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erzielt werden können, bedeutet die Verfügbarkeit dieses siRNA-basierten Arzneimittels eine klare Erweiterung des Therapiespektrums für Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Porphyrien sind eine Gruppe heterogener und seltener Stoffwechselerkrankungen, bei denen die Häm-Biosynthese aufgrund von genetisch bedingten Enzymdefekten gestört ist [1, 3, 10]. Bei den akuten hepatischen Porphyrien (AHP) ist hierbei die Häm-Synthese in der Leber betroffen [1, 3, 10]. Das Auftreten von diagnostizierten Fällen mit AHP wird derzeit in Deutschland nicht systematisch erfasst, weshalb deutsche Register, aus denen entsprechende epidemiologische Daten entnommen werden können, fehlen. Auch Literaturangaben zur Epidemiologie der AHP, insbesondere für Deutschland, sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung stark limitiert.

Generell gilt es bei der Epidemiologie der AHP zu beachten, dass nicht jeder Träger eines mutierten AHP-Gens im Laufe des Lebens Symptome entwickelt [5, 10, 19, 28, 30, 38]. Die Bestimmung der Gesamtzahl an asymptomatischen und symptomatischen AHP-Mutationsträgern gestaltet sich daher sehr schwierig und ist aufgrund der hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Träger mit großen Unsicherheiten behaftet [16]. Daher stehen derzeit keine verlässlichen Quellen zur Verfügung, auf Basis derer Angaben zur Epidemiologie der Mutationsträger der AHP abgeleitet werden könnten.

Es stehen jedoch wenige Publikationen zur Verfügung, anhand derer Abschätzungen zur Epidemiologie der symptomatischen AHP in Europa und im speziellen in Deutschland gemacht werden können. In europäischen Ländern wird die Prävalenz der symptomatischen AHP-Patienten auf Basis der länderübergreifenden Studie von Elder *et al.* auf etwa 9 pro 1.000.000 Einwohner geschätzt [18]. Auch die Angaben der EMA zur Prävalenz symptomatischer AHP-Patienten beläuft sich auf 10 pro 1.000.000 Einwohner [15]. Auf dem Portal Orpha.net für seltene Erkrankungen und *Orphan Drugs* wird die Prävalenz der symptomatischen AHP-Patienten in Europa auf 1 pro 75.000 geschätzt, was ebenfalls in der Größenordnung der vorherigen Angaben liegt [14]. Zudem stimmen auch Daten von Lang *et al.* (2015), die von einem deutschen Zentrum erhoben wurden und auf Basis derer eine Prävalenz von ca. 11 pro 1.000.000 Einwohnern in Deutschland abgeleitet wird, mit den zuvor genannten Prävalenzdaten überein [53]. Da die Daten von Lang *et al.* jedoch aus einer monozentrischen deutschen Studie ermittelt wurden und sich die Prävalenzdaten von Elder *et al.* und der EMA auf Gesamteuropa beziehen, ist die Übertragbarkeit dieser Angaben auf die Situation in Deutschland mit Unsicherheit behaftet.

Zusammenfassend sind zwar einige Literaturangaben zur Epidemiologie der AHP in Deutschland und Europa verfügbar, allerdings ist hierbei die ausreichende Übertragbarkeit der Angaben auf den deutschen Versorgungskontext unklar. Insgesamt fehlen daher Angaben für die gesamte deutsche Versorgungssituation.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Personen mit Diagnose AHP wurde daher im vorliegenden Dossier eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) durchgeführt. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Routinedaten von rund 9,2 Millionen Versicherungsnehmern aus ca. 60 deutschen gesetzlichen Krankenkassen. Die verfügbaren Routinedaten umfassen hierbei sowohl anonymisierte Stammdaten von GKV-Patienten als auch Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung aus dem stationären und ambulanten Bereich sowie zu Arznei- und Hilfsmittelverordnungen [62].

Für die GKV-Routinedatenanalyse wird aus der InGef Forschungsdatenbank ein Studienpool, bestehend aus rund 4 Millionen Versicherungsnehmern, gebildet. Die Forschungsdatenbank spiegelt dabei näherungsweise die deutsche Gesamtbevölkerung gemäß den Angaben des DESTATIS in Bezug auf Alter und Geschlecht wider. Der Studienpool der Datenbank repräsentiert mit den rund 4 Millionen Versicherungsnehmern folglich einen Anteil von 5,5 % der gesetzlichen Krankenversicherten in Deutschland (etwa 72.229.000 Versicherte, Stand: 2017) und somit einen Anteil von rund 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung (83.019.213 Personen, Stand: 31.12.2018) [63]. Die Validität der Daten des InGef in Bezug auf die Übertragbarkeit der Art und Häufigkeit von Erkrankungen im Kontext der deutschen Bevölkerungsstruktur gilt als hinreichend belegt [62].

Der Auswahlwahrsschritte zur Herleitung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland von Personen mit Diagnose AHP ist in Abbildung 3-5 dargestellt.

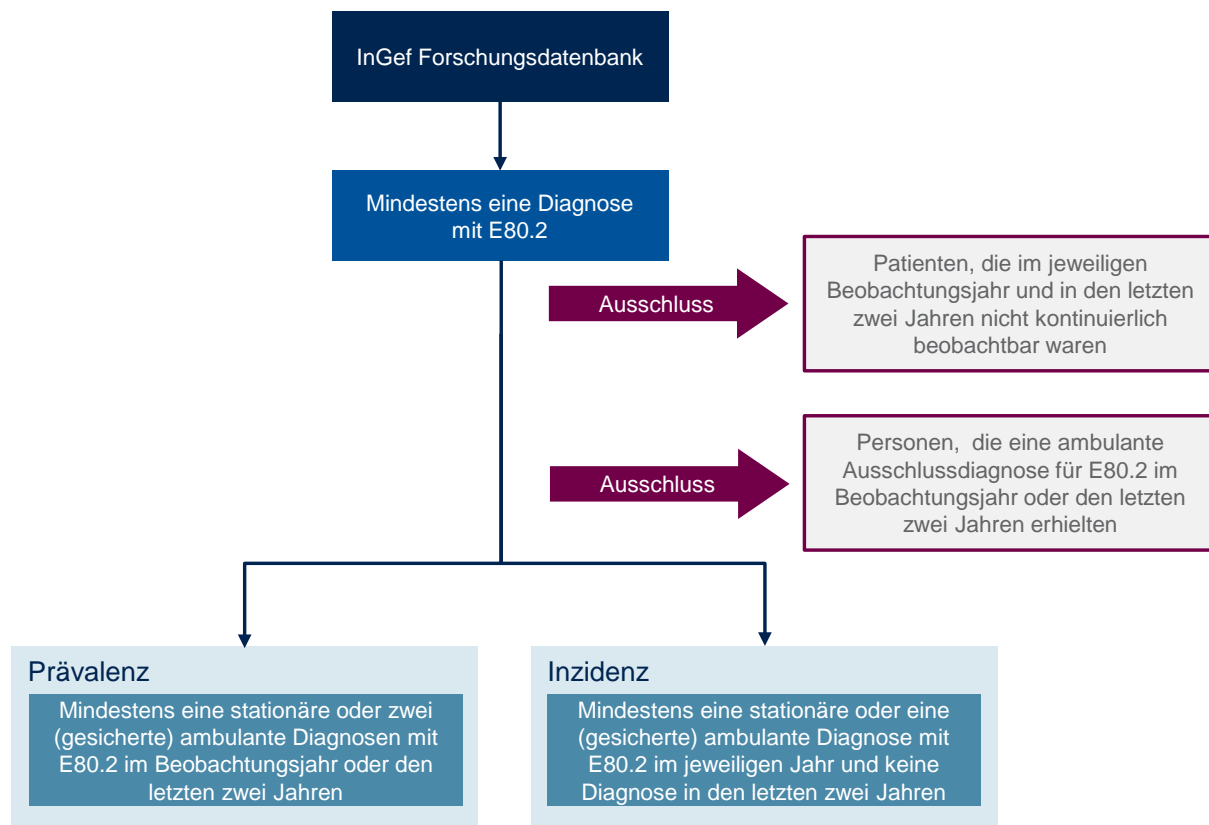


Abbildung 3-5: Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung „akute hepatische Porphyrie“

Quelle: modifiziert nach [64]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Inzidenz diagnostizierter Merkmalsträger einer akuten hepatischen Porphyrie

Bei der Ermittlung der Inzidenz von Personen in Deutschland mit der Diagnose einer AHP als Grunderkrankung für das aktuellste Beobachtungsjahr (2018) wurden folgende Personen aus der InGef-Forschungsdatenbank eingeschlossen [64]:

- Personen, die im Zeitraum 01. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018 (Beobachtungsjahr) mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- und Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) mit dem ICD-10-GM Code E80.2 „Sonstige Porphyrie“ (Sammeldiagnose) erhielten, im Zeitraum 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2017 (Vorbeobachtungsjahre) jedoch keine stationäre Diagnose (Haupt- und Nebendiagnosen) oder ambulante Diagnose (gesicherte Diagnose) mit dem ICD-10-GM Code E80.2 aufwiesen. Die Porphyrien, die mittels E80.2 kodiert werden, umfassen die am häufigsten vorkommenden AHP-Formen AIP als auch HCP sowie Porphyrien ohne nähere Angaben. Unter den Porphyrien ohne nähere Angaben sind andere Porphyriiformen wie die erythropoetische Protoporphyrurie (EPP; E80.0) oder die Porphyria Cutanea Tarda (PCT, E80.1) nicht zu fassen, da diese einen eigenen ICD-10-Code aufweisen.

Aus diesem Pool wurden folgende Personen ausgeschlossen:

- Personen, die nicht kontinuierlich im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2018 in der Datenbank beobachtbar waren, mit Ausnahme von Personen, die 2018 verstorben sind oder im Zeitraum (2016-2018) geboren wurden
- Personen, die zwischen dem 01. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2018 eine ambulante Ausschlussdiagnose für AHP mit dem ICD-10-GM Code E80.2 erhielten.

Die Ergebnisse zur Inzidenz der Grunderkrankung AHP wurden nach Geschlecht und Alter der Personen stratifiziert und auf Grundlage der Schätzung des Mikrozensus für die deutsche Gesamtbevölkerung (82.792.400 Personen) vom 31.12.2017 [63] hochgerechnet. Zudem wurden 95 %-ige Konfidenzintervalle der Inzidenz-Daten angegeben, die nach dem *Clopper-Pearson*-Intervall berechnet wurden [64]. Die Verteilung von Alter und Geschlecht wurde für das letzte verfügbare Jahr (2018) angegeben [64].

Ergebnisse Inzidenz

Die Ergebnisse zur Hochrechnung der altersspezifischen und geschlechtsspezifischen Inzidenz der AHP (ICD-10-GM Code E80.2) bezogen auf die deutsche Bevölkerung (Stand: 31.12.2018) sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Hochrechnung der inzidenten Merkmalsträger einer AHP in Deutschland gemäß GKV-Routinedatenanalyse stratifiziert nach Alter und Geschlecht

| Alter [Jahre] | männlich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] | weiblich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] |
|------------------|--|--|
| 0 - 11 | 0 [n. e.; 88] | 0 [n. e.; 88] |
| 12 - 17 | n. e. [n. e.; n e.] | 0 [n. e.; 88] |
| 18 - 24 | n. e. [n. e.; n e.] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 25 - 29 | n. e. [n. e.; n e.] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 30 - 34 | n. e. [n. e.; n e.] | 0 [n. e.; 88] |
| 35 - 39 | n. e. [n. e.; n e.] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 40 - 44 | n. e. [n. e.; n e.] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 45 - 49 | 0 [n. e.; 88] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 50 - 54 | n. e. [n. e.; n e.] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 55 - 59 | n. e. [n. e.; n e.] | 0 [n. e.; 88] |
| 60 - 64 | n. e. [n. e.; n e.] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 65 - 69 | n. e. [n. e.; n e.] | 120 [39; 280] |

| Alter [Jahre] | männlich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] | weiblich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] |
|--|--|--|
| 70 - 74 | n. e. [n. e.; n e.] | n. e. [n. e.; n e.] |
| 75 - 79 | 0 [n. e.; 88] | n. e. [n. e.; n e.] |
| ≥ 80 | n. e. [n. e.; n e.] | 0 [n. e.; 88] |
| Gesamt | 552 [350; 828] | 672 [446; 971] |
| Inzidenz von Merkmalsträgern einer AHP in der deutschen Gesamtbevölkerung [95 %-KI] | | |
| 1.223 [911; 1.609] | | |
| Quelle: [64] a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 82.792.400 Personen [63]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse wurden für das Beobachtungsjahr 2018 insgesamt **1.223 inzidente AHP-Merkmalsträger (1,47/100.000 Einwohner)** in Deutschland identifiziert. Darunter werden sowohl Fälle von asymptomatischen Merkmalsträgern als auch symptomatische AHP-Patienten gefasst.

Prävalenz der Grunderkrankung „akute hepatische Porphyrie“

Die folgenden Ausführungen zur Abschätzung der Prävalenz der Grunderkrankung AHP beziehen sich auf das aktuellste Beobachtungsjahr der InGef-Forschungsdatenbank (2018) [64].

Aus dem Studienpool wurden alle Personen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2018 mindestens eine stationäre AHP-Diagnose (Haupt- und Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) mit dem ICD-10-GM Code E80.2 aufwiesen.

Folgende Personen wurden anschließend ausgeschlossen:

- Personen, die nicht kontinuierlich im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2018 in der Datenbank beobachtbar waren, mit Ausnahme von Personen, die 2018 verstorben sind oder im jeweiligen Zeitraum (2016-2018) geboren wurden
- Personen, die zwischen dem 01. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2018 eine ambulante Ausschlussdiagnose für AHP mit dem ICD-10-GM Code E80.2 erhielten

Anschließend wurden alle Personen, die nicht mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, aus der Ermittlung der Prävalenz der Grunderkrankung ausgeschlossen:

- Vorliegen von mindestens einer AHP-Diagnose mit dem ICD-10-GM Code E80.2 im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2018

UND/ODER

- Vorliegen von mindestens zwei ambulanten gesicherten Diagnosen für AHP (ICD-10-GM-Code E80.2) in zwei verschiedenen Quartalen oder von zwei ambulanten Diagnosen, die von zwei verschiedenen Ärzten im selben Quartal (identifiziert durch die Lebenslange Arztnummer (LANR) oder die Betriebsstättennummer (BSNR)) innerhalb des Zeitraums vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2018 gestellt wurden. Eine zweite gesicherte ambulante Diagnose in einem Quartal odr von einem weiteren Arzt dient als zusätzliche Quelle, um die Verlässlichkeit der Diagnose einer AHP zu erhöhen.

Für Ergebnisse der InGef-Datenbankanalyse zur Prävalenz der AHP wurden auf Basis der deutschen Gesamtbevölkerungszahl in Höhe von 83.019.200 Personen (Stand: 31.12.2018) auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet [63]. Die Verteilung von Alter und Geschlecht wurde für das letzte verfügbare Jahr (2018) angegeben [64].

Ergebnisse Prävalenz

Die Ergebnisse der auf die deutsche Bevölkerung (Stand: 31.12.2017) hochgerechneten Prävalenz der Grunderkrankung AHP im aktuellsten Beobachtungsjahr 2018 sind in der nachfolgenden Tabelle 3-3, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, dargestellt. Zudem wurden 95 %-ige Konfidenzintervalle der Prävalenz-Daten angegeben, die nach dem *Clopper-Pearson*-Intervall berechnet wurden [64].

Tabelle 3-3: Hochrechnung der prävalenten Merkmalsträger einer AHP in Deutschland gemäß GKV-Routinedatenanalyse stratifiziert nach Alter und Geschlecht

| Alter [Jahre] | männlich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] | weiblich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] |
|------------------|--|--|
| 0 - 11 | n. e. [n. e.; n. e.] | n. e. [n. e.; n. e.] |
| 12 - 17 | n. e. [n. e.; n. e.] | n. e. [n. e.; n. e.] |
| 18 - 24 | n. e. [n. e.; n. e.] | 240 [115; 441] |
| 25 - 29 | n. e. [n. e.; n. e.] | 168 [68; 346] |
| 30 - 34 | 168 [68; 346] | 216 [99; 410] |
| 35 - 39 | 240 [115; 441] | 192 [83; 378] |
| 40 - 44 | 120 [39; 280] | 312 [166; 533] |
| 45 - 49 | 168 [68; 346] | 408 [238; 653] |

| Alter [Jahre] | männlich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] | weiblich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI] |
|--|--|--|
| 50 - 54 | 408 [238; 653] | 408 [238; 653] |
| 55 - 59 | 144 [53; 313] | 504 [312; 770] |
| 60 - 64 | 240 [115; 441] | 312 [166; 533] |
| 65 - 69 | 216 [99; 410] | 312 [166; 533] |
| 70 - 74 | 168 [68; 346] | 360 [201; 593] |
| 75 - 79 | 456 [274; 712] | 360 [201; 593] |
| ≥ 80 | 240 [115; 441] | 240 [115; 441] |
| Gesamt | 2.855 [2.365; 3.416] | 4.078 [3.488; 4.739] |
| Prävalenz von Merkmalsträgern einer AHP in der deutschen Gesamtbevölkerung [95 %-KI] | | |
| 6.933 [6.157; 7.780] | | |
| Quelle: [64] a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 82.792.400 Personen [63]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse für das Beobachtungsjahr 2018 eine Anzahl von **6.933 prävalenten AHP-Merkmalsträgern (8,35/100.000 Einwohner)** ermittelt. Diese Angaben umfassen sowohl asymptotische Merkmalsträger als auch symptomatische AHP-Patienten.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der Grundgesamtheit von Personen mit Diagnose „akute hepatische Porphyrie“ (sowohl asymptotische Merkmalsträger als auch symptomatische Patienten)

Die auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank ermittelten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Merkmalsträger mit Diagnose *akute hepatische Porphyrie* sind zusammenfassend in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 dargestellt. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergaben sich daraus für das Beobachtungsjahr 2018 eine **Inzidenzrate von 1,47 Merkmalsträgern einer AHP pro 100.000 Einwohnern** und eine **Prävalenzrate von 8,35 Merkmalsträgern pro 100.000 Einwohnern**.

Anzumerken hierbei ist, dass die epidemiologischen Daten zu den Merkmalsträgern einer AHP, die mittels der GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Datenbank erhoben wurden, potenziell geringfügig überschätzt sind.

Zwar werden die symptomatischen und asymptomatischen Merkmalsträger einer AIP und HCP angemessen über den ICD-10-Code E80.2 abgebildet, dennoch werden mittels des ICD-10-Codes E80.2 auch „sonstige Porphyrinen ohne nähere Angabe“ erfasst. Das heißt, dass Merkmalsträger der anderen zwei AHP-Formen VP und ADP, über diesen Code ebenfalls als „sonstige Porphyrinen“ erfasst werden. Andere Prophyriefformen wie die EPP (E80.0) oder die PCT (E80.1) weisen eigene ICD-10-Codes auf und werden in der Regel nicht über den Code E80.2 gelistet. Dennoch könnten andere Prophyriefformen, die nicht zur den AHP gezählt werden, ebenfalls unter „sonstige Porphyrinen ohne nähere Angabe“ und damit unter den Code E80.2 gefasst werden. Darunter würden die kongenitale erythroetische Prophyrie (CEP) und die X-chromosomale erythroetische Prophyrie (XLP) fallen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist unklar, ob diese beiden erythroetischen Prophyriefformen möglicherweise unter dem Code E80.0 gelistet werden. Aus der Literatur geht hervor, dass sowohl die CEP als auch die XLP sehr selten sind [6]. Daher ist davon auszugehen, dass eine mögliche Überschätzung der E80.2-Daten durch die mögliche Erfassung der CEP und XLP eher gering wäre.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Prognose der voraussichtlichen Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von Merkmalsträgern einer AHP als Grunderkrankung in Deutschland wurden die Ergebnisse aus Abschnitt 3.2.3 über den Betrachtungszeitraum 2015 bis 2018 mittels linearer Regression auf die nächsten fünf Jahre extrapoliert. Die Auswertungen der Jahre 2015, 2016 und 2017 erfolgten analog zu den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Analysen für das aktuellste verfügbare Beobachtungsjahr 2018 [64]. Die Ergebnisse der Vorausberechnung der Prävalenz sind in der nachfolgenden Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Schätzung der Entwicklung der Prävalenz von Merkmalsträgern einer AHP in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

| Jahr | Prävalente Merkmalsträger einer AHP (Ergebnisse der InGef-Forschungsdatenbank) | Prävalente Merkmalsträger einer AHP pro 100.000 Einwohner in Deutschland |
|------|---|---|
| 2015 | 288 | 8,31 |
| 2016 | 291 | 8,41 |
| 2017 | 287 | 8,34 |
| 2018 | 289 | 8,37 |
| 2019 | k. A. | 8,38 |
| 2020 | k. A. | 8,40 |

| Jahr | Prävalente Merkmalsträger einer AHP (Ergebnisse der InGef-Forschungsdatenbank) | Prävalente Merkmalsträger einer AHP pro 100.000 Einwohner in Deutschland |
|-------------|---|---|
| 2021 | k. A. | 8,41 |
| 2022 | k. A. | 8,42 |
| 2023 | k. A. | 8,43 |
| 2024 | k. A. | 8,44 |
| 2025 | k. A. | 8,45 |

Quelle: [64]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Schätzung zur Entwicklung prävalenter Merkmalsträger einer AHP in Deutschland ergab, dass die Prävalenz dieser innerhalb der nächsten fünf Jahre nahezu gleichbleibt.

Tabelle 3-5: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz von Merkmalsträgern einer AHP in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

| Jahr | Inzidenz Merkmalsträger einer AHP (Ergebnisse der InGef-Forschungsdatenbank) | Inzidente Merkmalsträger einer AHP pro 100.000 Einwohner in Deutschland |
|-------------|---|--|
| 2015 | 48 | 1,39 |
| 2016 | 41 | 1,18 |
| 2017 | 51 | 1,48 |
| 2018 | 51 | 1,48 |
| 2019 | k. A. | 1,53 |
| 2020 | k. A. | 1,58 |
| 2021 | k. A. | 1,64 |
| 2022 | k. A. | 1,70 |
| 2023 | k. A. | 1,75 |
| 2024 | k. A. | 1,81 |
| 2025 | k. A. | 1,87 |

Quelle: [64]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Schätzung zur Entwicklung inzidenter Merkmalsträger einer AHP in Deutschland ergab, dass die Inzidenz dieser innerhalb der nächsten fünf Jahre leicht ansteigt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--|--|--|
| Givosiran | 1.510 [1.134; 1.970] ^a | 1.317 [990; 1.719] ^a |
| a: Die Quantifizierung der realistischen Versorgungsanteile ist dem Abschnitt 3.3.6 zu entnehmen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Zielpopulation sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel erfolgte, wie zuvor die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung in Abschnitt 3.2.3, auf Basis einer Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank [64].

Givosiran ist gemäß Fachinformation zur Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert [54]. Das bedeutet, dass die Patienten, die für eine Behandlung für Givosiran in Frage kommen, symptomatisch sein müssen und daher einer Behandlung bedürfen. Daher wurden ausschließlich symptomatische Personen mit AHP, also behandlungsbedürftige AHP-Patienten, in die Zielpopulation aufgenommen und die Bestimmung der Zielpopulation für das letzte verfügbare Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank (2018) geschätzt.

Dabei waren symptomatische und somit behandlungsbedürftige AHP-Patienten als jene definiert, die im Beobachtungszeitraum mindestens eine akute Attacke aufwiesen.

Auch hierbei wurden die 95 %-igen Konfidenzintervalle der ermittelten Daten durch die Berechnung des *Clopper-Pearson*-Intervalls angegeben. Die Herleitung der Zielpopulation erfolgte dabei über verschiedene Schritte. Eine Übersicht zur Herleitung der Zielpopulation und der GKV-Zielpopulation ist in der nachfolgenden Abbildung 3-6 dargestellt.

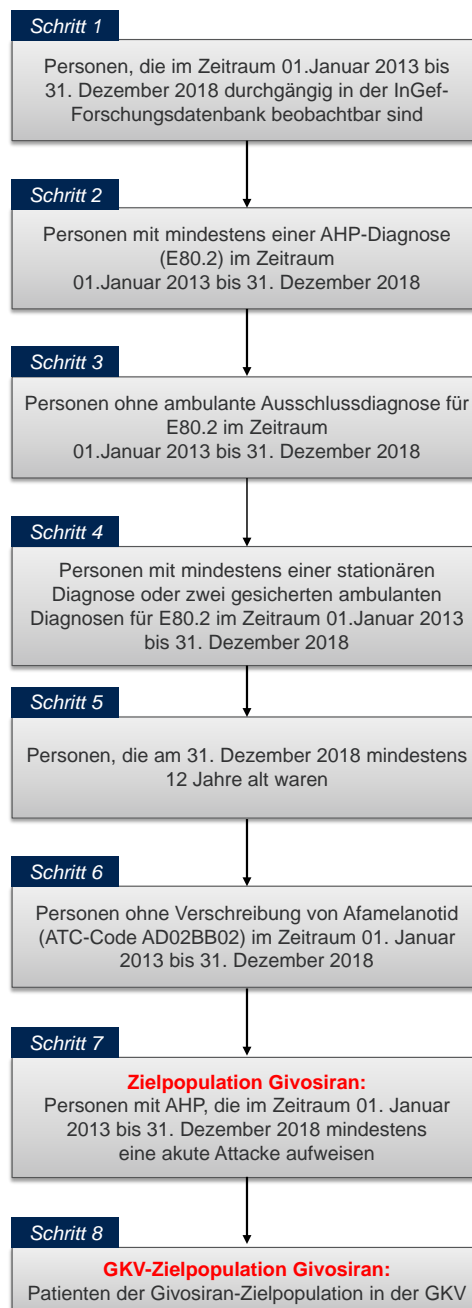


Abbildung 3-6: Übersicht des strategischen Vorgehens zur Herleitung der Zielpopulation von Givosiran sowie der GKV-Zielpopulation von Givosiran.

Quelle: modifiziert nach [64]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schritt 1: Kontinuierliche Beobachtbarkeit

Identifikation aller Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die im Zeitraum vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2018 kontinuierlich beobachtbar waren. Eine Ausnahme hiervon bildeten Personen, die 2018 verstarben oder im jeweiligen Zeitraum (2013-2018) geboren wurden.

Schritt 2: E80.2-Diagnose im Jahr 2018

Auswahl von Personen mit mindestens einem Diagnosecode für AHP (ICD-10-GM-Code E80.2) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018.

Schritt 3: Ausschluss Personen mit E80.2-Ausschlussdiagnose

Ausschluss von Personen mit dokumentierter ambulanter Ausschlussdiagnose für AHP (ICD-10-GM-Code E80.2) im Zeitraum vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2018.

Schritt 4: Ausschluss Personen, die weder eine stationäre Diagnose noch mindestens 2 ambulante E80.2-Diagnosen in 2 Quartalen / von 2 Ärzten aufweisen

Ausschluss von Personen, die nicht mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Vorliegen von mindestens einer stationären AHP-Diagnose (Haupt- und Nebendiagnosen) mit dem ICD-10-GM Code E80.2 im Zeitraum vom 01. Januar 2013 bis 31. Dezember 2018.

UND/ODER

- Vorliegen von mindestens zwei ambulanten gesicherten Diagnosen für AHP (ICD-10-GM-Code E80.2) in zwei verschiedenen Quartalen oder von zwei ambulanten Diagnosen, die von zwei verschiedenen Ärzten im selben Quartal (identifiziert durch die Lebenslange Arztnummer (LANR) oder die Betriebsstättennummer (BSNR)) innerhalb des Zeitraums vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2018 gestellt wurden. Ambulante Diagnosen werden in der Literatur oft kritisch diskutiert. Eine zweite gesicherte ambulante Diagnose in einem anderen Quartal oder von einem weiteren Arzt dient als zusätzliche Quelle, um die Verlässlichkeit der Diagnose AHP zu erhöhen.

Schritt 5: Alterseinschränkung ≥ 12 Jahre

Ausschluss von Personen, die zum Zeitpunkt 31. Dezember 2018 nicht mindestens 12 Jahre alt waren.

Schritt 6: Ausschluss Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie

Ausschluss von Personen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2018 Afamelanotid (ATC-Code D02BB02) verschrieben bekamen.

Afamelanotid ist zur Behandlung der erythropoetischen Protoporphyrinurie indiziert, die möglicherweise auch mit dem ICD-10-GM-Code E80.2 identifiziert wird. Daher wird dieser Schritt berücksichtigt, um diese Patienten aus der Givosiran-Zielpopulation auszuschließen.

Schritt 7: Identifikation symptomatischer Patienten (Zielpopulation Givosiran)

Ausschluss von asymptomatischen AHP-Mutationsträgern. Hierfür wurden symptomatische Personen mit AHP als Personen mit mindestens einer akuten Attacke während ihres Lebens definiert. Als Näherung zur Erfassung des Auftretens einer akuten Attacke wurden folgende Kriterien innerhalb des sechsjährigen Beobachtungszeitraums herangezogen:

- AHP-bedingte Hospitalisierungen

Als AHP-bedingte Hospitalisierungen wurden Krankenhausaufenthalte mit einer Hauptdiagnose für AHP (ICD-10-GM-Code E80.2) betrachtet. Zudem wurden Krankenhausaufenthalte mit einer Nebendiagnose für AHP eingeschlossen, sofern ein AHP-spezifisches Symptom oder eine AHP-bedingte Komorbidität als Hauptdiagnose rekodiert wurde.

UND/ODER

- AHP-bedingte Behandlungen in einer Notaufnahme

Eine Behandlung in einer Notaufnahme wurde als AHP-bedingt gewertet, sofern ein einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Code für eine Notaufnahme-Behandlung im selben Quartal wie die AHP-Diagnose und von demselben Arzt / derselben Arbeitsstätte dokumentiert wurde. Ärzte wurden durch ihre LANR identifiziert und verbunden, Arbeitsstätten wurden durch die BSNR identifiziert und verbunden. Folgende EBM-Codes wurden berücksichtigt:

- 01210
- 01212
- 01214
- 01216
- 01218

UND/ODER

- Verschreibungen spezifischer Medikamente zur Behandlung der AHP

Als Verschreibung spezifischer Medikamente zur Behandlung der AHP wurde die Verschreibung oder Anwendung von Hämin (PZN 07 578 541/OPS 6-004.1) gewertet, sofern diese im selben Quartal wie die Diagnose für AHP dokumentiert wurde.

Die Aufzeichnung musste dabei durch denselben Arzt/dieselbe Betriebsstätte, der/die auch die AHP-Diagnose verzeichnet hatte, erfolgen. Ärzte wurden durch ihre LANR identifiziert und verbunden, Arbeitsstätten wurden durch die BSNR identifiziert und verbunden.

Bei Berücksichtigung dieser Schritte ergab sich für das Bezugsjahr 2018 eine Anzahl von 54 Personen [95 %-KI: 41; 70] in der InGef-Datenbank, die eine symptomatische AHP aufwiesen (Tabelle 3-7).

Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung (83.019.200 Personen, Stand: 31.12.2018) ergab sich folglich die Anzahl von **1.510 symptomatischen AHP-Patienten [95 %-KI: 1.134; 1.970] in der Zielpopulation von Givosiran** (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Hochrechnung der Anzahl an symptomatischen AHP-Patienten, für die eine Behandlung mit Givosiran indiziert ist, in Deutschland im Jahr 2018

| Schritte der Herleitung | Anzahl Fälle in der InGef-Forschungsdatenbank (N) | Deutschland Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI] |
|--|---|--|
| <i>E80.2-Diagnose im Jahr 2018</i> | 255 [225; 288] | 7.130 [6.281; 8.061] |
| <i>Ausschluss Personen mit E80.2-Ausschlussdiagnose</i> | 246 [216; 279] | 6.878 [6.045; 7.793] |
| <i>Ausschluss Personen, die weder eine stationäre Diagnose noch mindestens 2 ambulante E80.2-Diagnosen in 2 Quartalen / von 2 Ärzten aufweisen</i> | 227 [198; 259] | 6.347 [5.548; 7.228] |
| <i>Alterseinschränkung \geq 12 Jahre</i> | 226 [197; 257] | 6.319 [5.522; 7.199] |
| <i>Ausschluss Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrurie</i> | 223 [195; 254] | 6.235 [5.443; 7.109] |
| Identifikation symptomatischer AHP-Patienten (Zielpopulation Givosiran) | 54 [41; 70] | 1.510 [1.134; 1.970] |
| a: Die deutsche Gesamtbevölkerung betrug am 31. Dezember 2017 82.792.400 [63]. b: Die GKV-Versichertenpopulation umfasste am 31. Dezember 2017 72.229.000 Versicherte (87,2 % der deutschen Gesamtbevölkerung) [65]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Diese Angaben decken sich mit jenen, die aus der aktuell verfügbaren Literatur zur Epidemiologie der AHP entnommen werden können. Auf europäischer Ebene wurde bei Elder *et al.* (2013) eine Prävalenz von 9,1 [95 %-KI: 7,4; 11,2] symptomatischen AHP-Patienten pro 1.000.000 Einwohner berichtet [18]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung entspräche dies 755 symptomatischen AHP-Patienten [95 %-KI: 614; 930]. Anzumerken hierbei ist, dass sich die Angaben von Elder *et al.* nur auf Patienten mit einer AIP oder VP beziehen [18].

Daher ist die Anzahl der AHP-Patienten, die aus den Angaben von Elder *et al.* abgeleitet werden können, potenziell unterschätzt. Auf Basis der Angaben von *Orpha.net*, die eine Prävalenz symptomatischer AHP-Patienten in Europa von 1 pro 75.000 Einwohnern angeben, kann eine Anzahl von etwa 1.100 symptomatischen AHP-Patienten in Deutschland abgeleitet werden [14]. Dies deckt sich mit den ermittelten Patientenzahlen aus der GKV-Routinedatenanalyse.

Basierend auf den Angaben der deutschen Kohortenstudie von Lang *et al.* liegt die Prävalenz symptomatischer AHP-Patienten bei 11,4 [95 %-KI: 5,1; 23,0] pro 1.000.000 Einwohner [53]. Dies entspräche einer Anzahl von 946 symptomatischen AHP-Patienten [423, 1909] in Deutschland. Anzumerken hierbei ist zum einen, dass es sich um monozentrische Daten handelt, deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht vollständig gewährleistet werden kann. Zum anderen wurden hier ebenfalls nur AHP-Patienten mit AIP und VP berücksichtigt, sodass die hieraus abgeleiteten Patientenzahlen ebenfalls eine Unterschätzung darstellen können. Dennoch kann festgehalten werden, dass die in der GKV-Routinedatenanalyse hergeleitete Anzahl der AHP-Patienten in der Spanne der deutschen Literaturangabe zur Prävalenz der symptomatischen AHP liegt.

Schritt 8: Bestimmung der Givosiran Zielpopulation in der GKV

Unter Einbeziehung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und auf Basis der Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten gemäß Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [65] und den Angaben zur deutschen Gesamtbevölkerung gemäß DESTATIS [63] wurde im letzten Schritt die Anzahl der GKV-Zielpopulation bestimmt. Der Anteil an GKV-Versicherten betrug am 31. Dezember 2017 87,2 % (72.229.000 GKV-Versicherte) in Deutschland (82.792.400 Einwohner).

Diese entspricht einer Anzahl von **1.317 Patienten [95 %-KI: 990; 1.719] in der GKV-Zielpopulation von Givosiran.**

Eine Quantifizierung der realistischen Versorgungsanteile ist im Abschnitt 3.3.6 dargestellt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--------------------------|---------------------------------|
| Givosiran | Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten | Beträchtlich | 1.317 [990; 1.719] |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Givosiran (Givlaari®) ist indiziert zur Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [54]. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von seltenen genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen, die bei AHP-Patienten zu einer gestörten Häm-Biosynthese und folglich zu Akkumulation toxischer Häm-Intermediate führen [1, 2]. Klinisch manifestiert sich diese Akkumulation in akuten Krankheitsattacken, die mitunter lebensgefährlich sind und sich primär durch kolikartige Schmerzen äußern [3, 11]. Neben der stark belastenden akuten Symptomatik geht die Erkrankung mit krankheitsbedingten chronischen Beschwerden sowie massiven Einschnitten der Lebensqualität und Autonomie der Patienten einher [21, 23, 28]. Aktuell sind jedoch keine Medikamente verfügbar, die der Krankheitsursache der AHP effektiv entgegenwirken.

Daher besteht zur Behandlung von AHP-Patienten ein hoher Bedarf an kausalen Behandlungsmöglichkeiten, die dem Auftreten der akuten Krankheitsattacken effektiv entgegenwirken und zu einer langfristigen Verbesserung der chronischen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten führt.

Die Nutzenbewertung von Givosiran als kausale Behandlungsoption von AHP-Patienten basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, klinisch kontrollierten Zulassungsstudie ENVISION bewertet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4). Verglichen zur Kontrollbehandlung konnte in der ENVISION-Studie eine hohe Effektivität bezüglich der Verbesserung der patientenrelevanten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Givosiran bei gleichzeitig günstigem Sicherheitsprofil nachgewiesen werden.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutische bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Givosiran und ist unter Berücksichtigung der im Vergleich zur Kontrolltherapie hohen Wirksamkeit, dem günstigen Nebenwirkungsprofil sowie in Anbetracht der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuell limitierten therapeutischen Optionen als beträchtlich einzustufen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und zur Epidemiologie der Erkrankung mittels händischer Literaturrecherche identifiziert.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der AHP in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) basieren auf den Ergebnissen einer GKV-Routinedatenanalyse der InGef Forschungsdatenbank [64] sowie auf Publikationen, die aus Basis händischer Literaturrecherche ermittelt wurden. Zur Identifikation der Zielpopulation sowie des Anteils an GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Givosiran (Abschnitt 3.2.4) wurde ebenfalls die GKV-Routinedatenanalyse der InGef Forschungsdatenbank herangezogen [64].

Der aktuelle Stand der deutschen Gesamtbevölkerung wurde den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen [63]. Der Versichertenstatus in der GKV wurde auf Basis der Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit identifiziert [65].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Müller-Marbach AMS, M., Häussinger D. Porphyrien. Gastroenterologie up2date2007. p. 215-39.
2. Stölzel U. Ratgeber Porphyrie. Gießen: Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Krankheiten von Magen, Darm und Leber sowie von Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (Gastro-Liga) e.V.; 2016.
3. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-72.
4. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26.
5. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. Hepatol Commun. 2019;3(2):193-206.
6. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology. 2019;157(2):365-81 e4.
7. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology. 2017;66(4):1314-22.
8. Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, Balwani M, Chen B, Kadirvel S, et al. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver. Mol Med. 2015;21:487-95.
9. Chiabrando D, Mercurio S, Tolosano E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. Haematologica. 2014;99(6):973-83.
10. Petrides P. Die akuten Porphyrien. Falk Gastro-Kolleg; 2010.
11. Orphanet Emergency. Akute hepatische Porphyrie 2014 [cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/DE/Emergency_Akute-hepatische-Porphyrie-dePro12578.pdf.
12. Stölzel U, Stauch T, Doss MO. [Porphyrias]. Internist (Berl). 2010;51(12):1525-33; quiz 34.

13. European Porphyria Network. Akute Prophyrien 2019 [cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: <http://porphyria.eu/de/content/akute-porphyrien>.
14. Orphanet. Akute hepatische Prophyrie 2009 [updated Februar 2009; cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=95157.
15. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against delta-aminolevulinic acid synthase 1 mRNA, covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of acute hepatic porphyria (EU/3/16/1731). 22. September 2016.
16. Lenglet H, Schmitt C, Grange T, Manceau H, Karboul N, Bouchet-Crivat F, et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Hum Mol Genet.* 2018;27(7):1164-73.
17. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet (London, England).* 2010;375(9718):924-37.
18. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):849-57.
19. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E, Gruppo Italiano P. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):497-505.
20. Lee JS, Anvret M. Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with acute intermittent porphyria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1991;88(23):10912-5.
21. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stolzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2019.
22. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med.* 2018;284(1):78-91.
23. Bronisch O, Stauch T, Haverkamp T, Beykirch MK, Petrides PE. Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families. *Ann Hematol.* 2019;98(12):2683-91.
24. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):809-17.
25. Doss MO, Kuhnel A, Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire).* 2000;35(2):109-25.

26. Simon A, Pompilus F, Querbess W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018;11(5):527-37.
27. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-14.
28. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014;127(12):1233-41.
29. Müller-Marbach AM, Schwarz M, Häussinger D. Porphyrien. *Gastroenterologie up2date2007*. p. 215-39.
30. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2016;119(3):278-83.
31. Jiménez-Monreal AM, Murcia MA, Gómez-Murcia V, Bibiloni MDM, Pons A, Tur JA, et al. Anthropometric and Quality-of-Life Parameters in Acute Intermittent Porphyria Patients. *Medicine*. 2015;94(30):e1023-e.
32. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF, British, et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 3):217-23.
33. Baravelli CM, Aarsand AK, Sandberg S, Tollanes MC. Sick leave, disability, and mortality in acute hepatic porphyria: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):56.
34. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Annals of internal medicine*. 2005;142(6):439-50.
35. Indika NLR, Kesavan T, Dilanthi HW, Jayasena K, Chandrasiri N, Jayasinghe IN, et al. Many pitfalls in diagnosis of acute intermittent porphyria: a case report. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):552.
36. Millward LM, Kelly P, Deacon A, Senior V, Peters TJ. Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(7):733-47.
37. Poblete Gutierrez P, Wiederholt T, Bolsen K, Gardlo K, Schnabel C, Steinau G, et al. Diagnostik und Therapie der Porphyrien - Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt*; 2004.
38. Stölzel U, Stauch T, Doss MO. Porphyrien. *Falk Gastro-Kolleg*; 2015.
39. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Current protocols in human genetics*. 2015;86:17.20.1-17.20.6.

40. Hammersland MH, Aarsand AK, Sandberg S, Andersen J. Self-efficacy and self-management strategies in acute intermittent porphyria. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):444.
41. Orphan Europe. Informationsblatt - Akute hepatische Porphyrie. Available from: http://www.porphyrria.ch/download/factsheet_porphyrria_18_may_final_de.pdf.
42. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Treatment with haematin in acute hepatic porphyria. *The Quarterly journal of medicine.* 1981;50(198):161-74.
43. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet (London, England).* 1989;1(8650):1295-7.
44. Yarra P, Faust D, Bennett M, Rudnick S, Bonkovsky HL. Benefits of prophylactic heme therapy in severe acute intermittent porphyria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports.* 2019;19:100450.
45. Orphan Europe. Fachinformation Normosang 25 mg/ml. 2015.
46. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2014;60(3):1082-9.
47. Fontanellas A, Avila MA, Berraondo P. Emerging therapies for acute intermittent porphyria. *Expert Rev Mol Med.* 2016;18:e17.
48. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Bramhall SR, Badminton MN, Newsome PN, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transpl.* 2012;18(2):195-200.
49. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine.* 1992;71(1):1-13.
50. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *American journal of medical genetics.* 1996;65(4):269-73.
51. Ridley A. The neuropathy of acute intermittent porphyria. *The Quarterly journal of medicine.* 1969;38(151):307-33.
52. Linet MS, Gridley G, Nyren O, Mellekjaer L, Olsen JH, Keehn S, et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol.* 1999;149(11):1010-5.
53. Lang E, Schafer M, Schwender H, Neumann NJ, Frank J. Occurrence of Malignant Tumours in the Acute Hepatic Porphyrias. *JIMD Rep.* 2015;22:17-22.
54. Alnylam Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.

55. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Penz C, Strzok S, Wei A, et al. A qualitative analysis of disease burden in patients with acute intermittent porphyria and recurrent attacks. *Value Health*. 2017;20(5)(A226).
56. Innala E, Backstrom T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(1):95-100.
57. Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A. A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Archives of internal medicine*. 1990;150(7):1469-74.
58. McManus D, Chan DA, S. . Healthcare Utilization and Cost of Acute Hepatic Porphyria (AHP) Study (*im Auftrag für Alnylam Pharmaceuticals*). 2017.
59. Edel Y, Mamet R. Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated? *Rambam Maimonides Med J*. 2018;9(2).
60. Yang J, Zhu T, Zhao Y, Yu X, Zhu H, Jiang Y, et al. Acute Intermittent Porphyria in the North of China: The Acute Attack Effect on Quality of Life and Psychological Condition. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3216802.
61. Millward LM, Kelly P, King A, Peters TJ. Anxiety and depression in the acute porphyrias. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(6):1099-107.
62. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(1):106-9.
63. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 2020.
64. Xcenda GmbH. Analyse der Inzidenz und Prävalenz der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) sowie der Zielpopulation von Givosiran anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 des AMNOG-Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (*im Auftrag für Alnylam Germany GmbH*). 2020.
65. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019. 2019.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|--------------------------------|--|---|
| Givosiran | Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten | Verabreichung einmal pro Monat | 12 Behandlungen ^a | 1 Tag pro Monat |
| Vergleichstherapie ^b | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt.

a: Gemäß der Fachinformation erfolgt die Verabreichung von Givosiran einmal pro Monat mittels subkutaner Injektion [2].

b: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit *Orphan Drug* Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, wodurch an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-9 dargestellte Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation erwachsener und jugendlicher (≥ 12 Jahre) Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit medizinisch bedeutsamen Zusatznutzen stimmen überein.

Givosiran

Alle Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen stammen aus der Fachinformation von Givosiran (Givlaari[®]) [2]. Die empfohlene Dosierung für Givosiran beträgt 2,5 mg/kg Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgt einmal monatlich mittels subkutaner Injektion.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9).

Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|--|--|--|
| Givosiran | Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten | Verabreichung einmal pro Monat ^a | 12 ^a |
| Vergleichstherapie ^b | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt.</p> <p>a: Gemäß der Fachinformation erfolgt die Verabreichung von Givosiran einmal pro Monat mittels subkutaner Injektion [2].</p> <p>b: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit <i>Orphan Drug</i> Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, wodurch an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Die Zielpopulation und die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind identisch.

Gemäß der Fachinformation soll Givosiran in monatlichen Abständen appliziert werden. Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr umfasst somit 12 Tage [2].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|------------------------------------|---|
| Givosiran | Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten | 12 ^a | 167,1 mg - 192,5 mg ^{a,b} | Jahresdurchschnittsverbrauch ^c : 2.005,2 mg - 2.310 mg |
| Vergleichstherapie ^d | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |

Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt.

a: Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Givosiran 2,5 mg/kg Körpergewicht. Diese wird einmal pro Monat mittels subkutaner Injektion verabreicht [2].

b: Die korrekte Dosierung von Givosiran erfolgt auf Basis des patientenindividuellen Körpergewichts, sodass die benötigte Menge an Arzneimittel zwischen den Patienten stark variieren kann. Zur Berechnung einer realistischen Spanne des Givosiran-Verbrauchs in Deutschland wurde der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs des Arzneimittels daher sowohl das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77 kg (basierend auf den Angaben des Mikrozensus 2017 [3]) als auch das mittlere Körpergewicht der Patienten in der Givosiran-Zulassungsstudie ENVISION von 66,84 kg (Spanne 39,5 kg bis 131,3 kg) [4] zu Grunde gelegt.

c: Givosiran steht als Injektionslösung zur Verfügung. Jeder ml der Injektionslösung enthält neben 189 mg Givosiran zusätzlich 11 mg Natrium [2].

d: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit *Orphan Drug* Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, wodurch an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Givosiran wurde auf Basis der Fachinformation berechnet. Die Dosierung von Givosiran richtet sich nach dem jeweiligen Körpergewicht (2,5 mg/kg Körpergewicht) [2]. Der Mengenverbrauch an Givosiran pro Behandlungstag ist somit patientenindividuell. Daher wurde zur Berechnung des in Tabelle 3-9 angegebenen Verbrauchs pro Gabe sowie zur Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs eine Spanne angegeben. Für die Berechnung der Spanne wurde dabei zunächst das den Angaben des Mikrozensus 2017 entnommene durchschnittliche Körpergewicht von Männern und Frauen über 18 Jahren in Deutschland (77 kg) berücksichtigt [3]. Männer und Frauen können gleichermaßen Merkmalsträger einer AHP sein.

Da akute Attacken jedoch maßgeblich durch hormonelle Veränderungen, beispielsweise während des Menstruationszyklus, ausgelöst werden, ist die Mehrheit der symptomatischen AHP-Patienten jedoch weiblich (etwa 80 %) [5, 6]. Dies spiegelt sich auch in der ENVISION-Studie wider, in welcher mit 89,4 % die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer weiblich waren [4]. Daher wurde zur Berechnung der Kosten neben dem durchschnittlichen Körpergewicht beider Geschlechter gemäß Mikrozensus auch das mittlere Körpergewicht der Studienteilnehmer der ENVISION-Studie herangezogen, welches 66,84 kg betrug und somit geringer als das durchschnittliche Gewicht Erwachsener in Deutschland ist [4]. Dies spricht ebenfalls für ein insgesamt geringeres Körpergewicht der mit Givosiran zu behandelnden Patienten als jenes durchschnittlichen Gewichtes von deutschen Erwachsenen gemäß Mikrozensus. Basierend auf den Angaben der ENVISION-Studie (mittleres Gewicht: 66,84 kg) und den Angaben des Mikrozensus (durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg) berechnen sich die untere Grenze und die obere Grenze zum durchschnittlicher Arzneimittelverbrauch pro Gabe bzw. pro Behandlungstag wie folgt:

Untere Grenze der Spanne zum Verbrauch von Givosiran pro Behandlungstag:

2,5 mg/kg Givosiran x 66,84 kg mittleres Körpergewicht
= **167,1 mg Givosiran pro Behandlung**

Obere Grenze der Spanne zum Verbrauch von Givosiran pro Behandlungstag:

2,5 mg/kg Givosiran x 77 kg durchschnittliches Körpergewicht
= **192,5 mg Givosiran pro Behandlung**

Die Behandlung von Givosiran wird in monatlichen Abständen durchgeführt und umfasst somit 12 Behandlungstage pro Jahr. Die Spanne zum Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt somit:

Untere Grenze der Spanne zum jährlichen Verbrauch von Givosiran:

167,1 mg Givosiran pro Behandlung x 12 Behandlungstage pro Jahr
= **2.005,2 mg Givosiran pro Jahr**

Obere Grenze der Spanne zum jährlichen Verbrauch von Givosiran:

192,5 mg Givosiran pro Behandlung x 12 Behandlungstage pro Jahr
= **2.310 mg Givosiran pro Jahr**

Givosiran weist nur eine begrenzte Haltbarkeit auf. Angebrochene Durchstechflaschen dürfen daher nicht weiterverwendet werden [2]. Aus diesem Grund ist anstelle des Milligrammgenauen Arzneimittel-Verbrauchs der Verbrauch an 189 mg Givosiran Durchstechflaschen (DFL) zur Berechnung des Verbrauchs von Givosiran heranzuziehen.

Tabelle 3-12: Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels (Givosiran)

| Behandlungsmodus | Verbrauch Givosiran pro Patient in mg pro Gabe | Verbrauch Givosiran in Einzeldosis-DFL pro Patient pro Gabe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr | Verbrauch Givosiran pro Patient in mg pro Jahr | Verbrauch Givosiran in Einzeldosis-DFL pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--------------------------------------|--|---|
| Verabreichung einmal pro Monat | 167,1 mg - 192,5 mg ^{a,b} | 1 - 2 ^c | 12 | 2.005,2 mg – 2.310 mg ^{a,b} | 12 - 24 ^c |
| <p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt.</p> <p>a: Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Givosiran 2,5 mg/kg Körpergewicht. Diese wird einmal pro Monat mittels subkutaner Injektion verabreicht [2].</p> <p>b: Die korrekte Dosierung von Givosiran erfolgt auf Basis des patientenindividuellen Körpergewichts, sodass die benötigte Menge an Arzneimittel zwischen den Patienten stark variieren kann. Zur Berechnung einer realistischen Spanne des Givosiran-Verbrauchs in Deutschland wurde der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs des Arzneimittels daher sowohl das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77 kg (basierend auf den Angaben des Mikrozensus 2017 [3]) als auch das mittlere Körpergewicht der Patienten in der Givosiran-Zulassungsstudie ENVISION von 66,84 kg (Spanne 39,5 kg bis 131,3 kg) [4] zu Grunde gelegt.</p> <p>c: Givosiran steht als 189 mg/ml Injektionslösung zur Verfügung. Jeder DFL enthält 189 mg Givosiran [2]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | |

Pro Behandlungstag werden 1 - 2 DFL mit Givosiran benötigt. Die Gabe von Givosiran erfolgt einmal monatlich, wodurch sich 12 Behandlungstage pro Jahr ergeben.

Der jährliche Verbrauch von Givosiran beträgt somit 12 - 24 DFL pro Patient (Tabelle 3-12).

3.3.3 Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|---|
| Givosiran (Givlaari®) | 56.425,30 € je 189 mg Injektionslösung (1 DFL; PZN: 16240373) | 53.201,65 € |
| Vergleichstherapie ^a | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Quelle: [7] (Stand zum 15.04.2020) a: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit <i>Orphan Drug</i> Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, wodurch an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden alle Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Inhalt einer DFL sowie Preis und Rabatte von Givosiran der Lauer-Taxe® (Stand zum 15.04.2020) entnommen [7].

Der Apothekenabgabepreis von Givosiran für eine Einzeldosis-DFL (189 mg) beträgt 56.425,30 € (Tabelle 3-13).

Zur Ermittlung des Arzneimittelpreises wurden alle gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) vom Apothekenabgabepreis abgezogen.

Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7 %, welcher auf den Herstellerabgabepreis (HAP) angerechnet wird.

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (46.026,85 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V = 3.221,88 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V = 1,77 €

Nach Berücksichtigung aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die für die GKV anfallenden Kosten pro Givosiran-Einzeldosis-DFL 53.201,65 €

Tabelle 3-14: Berücksichtigte gesetzlich vorgeschriebene Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Givosiran

| Givosiran (Givlaari®) 189 mg Einzeldosis-DFL | Kosten in Euro |
|--|--------------------|
| Apothekenabgabepreis (AAP) inkl. MwSt. | 56.425,30 € |
| Herstellerrabatt ^a | 3.221,88 € |
| Apothekenrabatt ^b | -1,77 € |
| AVP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte | <u>53.201,65 €</u> |
| Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt. a: 7 % auf den Herstellerabgabepreis (3.221,88 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V. b: Nach § 130 Abs. 1 SGB V. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Pro Behandlungstag werden je nach Körpergewicht des Patienten 1 bis 2 Einzeldosis-DFL von Givosiran eingesetzt (Tabelle 3-12). Für die GKV ergeben sich somit Arzneimittelkosten in Höhe von 53.201,65 € bis 106.403,30 € pro Patient pro Behandlungstag. Jeder Patient wird pro Jahr an 12 Tagen mit Givosiran behandelt, wodurch sich der jährliche Verbrauch auf 12 bis 24 DFL beläuft. **Die Arzneimittelkosten für die GKV betragen somit 638.419,80 € bis 1.276.839,60 € pro Patient pro Jahr** (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten pro Patient von Givosiran für die GKV pro Behandlungstag und pro Jahr

| Bezeichnung der Therapie | Kosten Givosiran-DFL nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | Verbrauch Givosiran-DFL pro Patient pro Zyklus | Verbrauch Givosiran-DFL pro Patient pro Jahr | Arzneimittelkosten Givosiran pro Patient pro Zyklus in Euro | Arzneimittelkosten Givosiran pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|--|--|---|---|
| Givosiran (Givlaari®) | 53.201,65 € | 1 - 2 ^{a,b} | 12 - 24 ^{a,b} | 53.201,65 € 106.403,30 € | 638.419,80 € 1.276.839,60 € |
| Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgte auf Basis der Angaben in Tabelle 3-12, Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14. a: Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Givosiran 2,5 mg/kg Körpergewicht. Diese wird einmal pro Monat mittels subkutaner Injektion verabreicht [2]. b: Die korrekte Dosierung von Givosiran erfolgt auf Basis des patientenindividuellen Körpergewichts, sodass die benötigte Menge an Arzneimittel zwischen den Patienten stark variieren kann. Zur Berechnung einer realistischen Spanne des Givosiran-Verbrauchs in Deutschland wurde der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs des Arzneimittels daher sowohl das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77 kg (basierend auf den Angaben des Mikrozensus 2017 [3]) als auch das mittlere Körpergewicht der Patienten in der Givosiran-Zulassungsstudie ENVISION von 66,84 kg (Spanne 39,5 kg bis 131,3 kg) [4] zu Grunde gelegt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|--|---|
| Givosiran (Givlaari®) | Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten | Quantitative Bestimmung - GOT (AST) | 1 | 7 |
| | | Quantitative Bestimmung - GPT (ALT) | 1 | 7 |
| | | Quantitative Bestimmung - GGT | 1 | 7 |
| | | Quantitative Bestimmung - ALP | 1 | 7 |
| | | Quantitative Bestimmung - Bilirubin gesamt | 1 | 7 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|--|---|
| | | Quantitative Bestimmung - Bilirubin direkt | 1 | 7 |
| Vergleichstherapie | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |

Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt.

a: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit *Orphan Drug* Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, wodurch an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-16 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Aufwendungen durch die Verabreichung von Givosiran wurde auf Basis der Angaben in der Fachinformation ermittelt und beinhaltet die regelmäßige Kontrolle der Leberwerte anhand von Leberfunktionstests [2]. Diese sind einmalig vor Behandlungsbeginn und anschließend in monatlichen Abständen innerhalb der ersten sechs Monate der Givosiran-Behandlung, danach abhängig von der klinischen Indikation durchzuführen [2].

Ein Leberfunktionstest umfasst die quantitative Bestimmung verschiedener Leberenzyme im Blutplasma [8]. Konkrete Angaben zu den im Rahmen der Givosiran-Administration zu überwachenden Leberenzymen wurden dem Studienprotokoll der Zulassungsstudie ENVISION entnommen (Abbildung 3-7) und beinhalten die Überwachung der Aspartat-Aminotransferase (AST, früher Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)), der Alanin-Aminotransferase (ALT, früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)), der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), der Alkalischen Phosphatase (ALP) und des Bilirubins (gesamt und direkt) [4].

| Liver Function Tests | |
|----------------------|------------------------------|
| AST | ALP |
| ALT | Bilirubin (total and direct) |
| GGT | |

Abbildung 3-7: Angabe der im Rahmen der Givosiran-Verabreichung zu überwachenden Leberenzyme im Blutplasma

Quelle: [4]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Quantitative Bestimmung - GOT (AST) (EBM-Ziffer: 32069) | 0,25 € |
| Quantitative Bestimmung - GPT (ALT) (EBM-Ziffer: 32070) | 0,25 € |
| Quantitative Bestimmung – GGT (EBM-Ziffer: 32071) | 0,25 € |
| Quantitative Bestimmung – ALP (EBM-Ziffer: 32068) | 0,25 € |
| Quantitative Bestimmung - Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer: 32058) | 0,25 € |
| Quantitative Bestimmung - Bilirubin direkt (EBM-Ziffer: 32059) | 0,40 € |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die im Rahmen der Givosiran-Verabreichung zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind in Tabelle 3-17 dargestellt. Die jeweiligen Kosten der berechnungsfähigen Leistungen wurden auf Basis des EBM vom 1. Quartal 2020 ermittelt [9]. Die der Berechnung zu Grunde liegenden EBM-Ziffern sind in Tabelle 3-17 aufgeführt.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|---|---|
| Givosiran (Givlaari®) | Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten | Quantitative Bestimmung - GOT (AST) | 1,75 € |
| | | Quantitative Bestimmung - GPT (ALT) | 1,75 € |
| | | Quantitative Bestimmung – GGT | 1,75 € |
| | | Quantitative Bestimmung – ALP | 1,75 € |
| | | Quantitative Bestimmung - Bilirubin gesamt | 1,75 € |
| | | Quantitative Bestimmung - Bilirubin direkt | 2,80 € |
| | | Insgesamt | 8,75 € |
| Vergleichstherapie ^a | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| <p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt.</p> <p>a: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit <i>Orphan Drug</i> Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, wodurch an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr

Die Kontrolle der einzelnen Leberwerte erfolgt gemäß Givosiran-Fachinformation einmal vor Behandlungsbeginn sowie einmal pro Monat in den ersten sechs Monaten der Givosiran-Behandlung. Somit ergeben sich pro Leberenzym sieben Messungen pro Patient. Auf Basis dessen sowie auf Basis der Angaben in Tabelle 3-17 zu den Kosten pro Einheit ergeben sich somit **zusätzliche GKV-Kosten in Höhe von 8,75 € pro Patient pro Jahr** (Tabelle 3-18).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|---|--|--|
| Givosiran (Givlaari®) | Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten | 638.419,80 € 1.276.839,60 € | 8,75 € | Nicht zutreffend | 638.428,55 € 1.276.848,35 € |
| Vergleichstherapie ^a | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter [1] hinterlegt. a: Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit <i>Orphan Drug</i> Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, wodurch an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient basiert auf den Angaben zu den jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient aus Tabelle 3-15 (638.419,80 € bis 1.276.839,60 €) sowie den jährlichen Kosten der GKV-Zusatzleistungen pro Patient aus Tabelle 3-22 (8,75 €).

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für Givosiran je nach Körpergewicht auf insgesamt 638.428,55 €- 1.276.848,35 € (Tabelle 3-19).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Mehrheit der Patienten wird je Behandlung ein statt zwei DFL Givosiran benötigen

Die patientenindividuellen, jährlichen Arzneimittelkosten von Givosiran hängen maßgeblich vom Körpergewicht der zu behandelnden AHP-Patienten ab und machen mit > 99 % den Hauptanteil der Jahrestherapiekosten pro Patient aus. Aufgrund der körpergewichtsabhängigen Dosierung von Givosiran wurde bei der Berechnung des Verbrauches von Givosiran-Injektionslösung, die als 1 ml-DFL mit je 189 mg/ml Givosiran verfügbar ist, mit zwei Körpergewichtsangaben gerechnet (Modul 3.3.2). Anhand dieser zwei verwendeten Körpergewichtsangaben konnten eine Spanne des jährlichen Verbrauches von Givosiran-DFL und letztlich die maximalen und minimalen Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet werden (Modul 3.3.5). Zur Berechnung der Spanne wurde dabei zunächst das den Angaben des Mikrozensus 2017 entnommene durchschnittliche Körpergewicht von Männern und Frauen über 18 Jahren in Deutschland (77 kg) berücksichtigt [3]. Mit diesem durchschnittlichen Körpergewicht würden 2 DFL von Givosiran pro Behandlungstag benötigt werden, wodurch sich die Jahrestherapiekosten auf insgesamt 1.276.839,53 €(Tabelle 3-19) pro Patient belaufen würden (2 DFL pro Behandlung bei 12 Behandlungen pro Jahr, Tabelle 3-12).

Prinzipiell ist aber davon auszugehen, dass die Mehrheit der AHP-Patienten, die für eine Behandlung mit Givosiran in Frage kommen, ein geringeres Körpergewicht als 77 kg aufweisen. Obwohl durch den autosomal-rezessiven Erbgang beide Geschlechter gleichermaßen Merkmalsträger einer AHP sein können, bilden Frauen die Mehrheit der AHP-Patienten, die unter den Symptomen der Erkrankung leiden [5, 10, 11]. Die Angaben aus der Literatur decken sich zum einen mit der Geschlechterverteilung in der ENVISION-Studie, in der die Mehrheit der Studienteilnehmer weiblich waren (nahezu 90 %) [12]. Zum anderen geht auch aus der zuvor beschriebenen Analyse der InGef-Daten hervor, dass mit rund zwei Dritteln die Mehrheit der identifizierten symptomatischen AHP-Patienten weiblich ist (65 %) [13]. Auch in einer deutschen AHP-Kohortenstudie waren die Teilnehmer mehrheitlich weiblich (84 %) [14]. Daher ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der AHP-Patienten, die mit Givosiran behandelt werden, weiblich sind.

Das Durchschnittsgewicht von Frauen über 18 Jahren liegt gemäß den aktuellen Angaben des Mikrozensus bei 68,7 kg [3]. Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von deutschen Frauen sind

$2,5 \text{ mg/kg Givosiran} \times 68,7 \text{ kg} = 171,75 \text{ mg Givosiran pro Behandlung notwendig.}$

Da eine DFL des Arzneimittels 189 mg/ml Givosiran enthält, wird hierbei eine DFL mit Givosiran pro Behandlung eingesetzt. Die entsprechenden Jahrestherapiekosten der Behandlung mit Givosiran lägen durch den jährlichen Verbrauch von insgesamt 12 DFL (Tabelle 3-12) bei 638.428,55 €pro Patient statt bei 1.276.848,35 €pro Patient beim jährlichen Verbrauch von 24 DFL (Tabelle 3-19).

Dies spiegelt sich auch in den Daten der ENVISION-Studie wider: das durchschnittliche Gewicht aller Studienteilnehmer, die mehrheitlich weiblich waren, betrug in etwa 67 kg und lag damit sogar noch unterhalb des durchschnittlichen Gewichtes deutscher Frauen [3, 12]. Die Studiendaten zeigen daher ebenfalls, dass die Mehrheit der zu behandelnden AHP-Patienten lediglich eine DFL von Givosiran je Behandlung benötigen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die mehrheitlichen Jahrestherapiekosten der einzelnen AHP-Patienten in der GKV-Zielpopulation von Givosiran im Rahmen der unteren Spanne der in Tabelle 3-19 angegebenen Jahrestherapiekosten belaufen werden.

Dosisanpassung und Versorgungsbereich von Givosiran

Bei der Behandlung mit Givosiran handelt es sich um eine kontinuierliche Therapie, bei der die AHP-Patienten gemäß der Fachinformation jeden Monat einmal mit 2,5 mg/kg Givosiran mittels subkutaner Injektion behandelt werden [2]. Die kontinuierliche Verabreichung von Givosiran dient dazu, die gestörte Häm-Synthese langanhaltend herunter zu regulieren. Daher ist prinzipiell keine Dosisanpassung von Givosiran gemäß den Angaben der Fachinformation vorgesehen [2]. Einzig bei Patienten mit klinisch relevanter Erhöhung der Lebertransaminasewerte, 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 in Betracht gezogen werden [2].

Die Therapie mit Givosiran sollte unter der Aufsicht eines Arztes stattfinden, der Erfahrung mit der Behandlung einer Porphyrie hat [2]. Dabei ist vorgesehen, dass die Behandlung prinzipiell im ambulanten Bereich stattfindet. Unter Umständen ist es jedoch möglich, dass einige Patienten Givosiran vereinzelt auch im stationären Bereich verabreicht bekommen können, wenn sie beispielsweise krankheitsbedingt hospitalisiert werden.

Inbesondere AHP-Patienten mit rekurrenten akuten Attacken sind für eine Behandlung mit Givosiran geeignet

Die AHP ist insbesondere bei Patienten, die unter wiederkehrenden bzw. rekurrenten akuten Attacken leiden, kaum kontrollierbar. Patienten mit rekurrenten Attacken sind dabei als solche definiert, die ≥ 4 Attacken pro Jahr aufweisen [11, 15, 16]. Aufgrund der häufigen akuten Attacken ist die Morbidität dieser Patienten besonders hoch und die Lebensqualität entsprechend stark beeinträchtigt [16-19]. Diese Patienten leiden massiv unter den wiederkehrenden Attacken sowie den dadurch bedingten Krankheitssymptomen, insbesondere chronischen Schmerzen, sodass ihnen ein normaler Alltag häufig verwehrt ist [5, 16-19]. Wegen des schwerwiegenden Krankheitsverlaufes, der durch die rekurrenten AHP-Attacken gekennzeichnet ist, besteht bei diesen Patienten ein besonders hoher therapeutischer Bedarf an kausalen Behandlungsoptionen [5]. Dass die Krankheitslast und der therapeutische Bedarf der Subgruppe der AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken auch in Deutschland sehr hoch ist, wird aus der Kohortenstudie von Bronisch *et al.* (2019) deutlich [14]. In der Publikation wird verdeutlicht, dass Patienten mit rekurrenten Attacken nicht nur nahezu täglich mit ihren Schmerzen kämpfen, sondern körperlich so stark beeinträchtigt sind, dass sie in ihrem privaten und beruflichen Alltag massivst eingeschränkt sind [14]. Aktuell fehlen in Deutschland zugelassene Medikamente zur Behandlung dieser schwerstkranken AHP-Patienten. Aufgrund des Fehlens medikamentöser Optionen werden einige dieser Patienten prophylaktisch sogar *Off-Label* mit Hämin behandelt [11, 14, 15]. Die frequentierte und langfristige Gabe von Hämin geht jedoch oftmals mit Nebenwirkungen, wie z. B. einer chronischen Leberentzündung oder einer Venenentzündung, einher. Zudem induziert die regelmäßige Hämin-Gabe die Aktivität der Hämoxydase, wodurch die ALAS1-Aktivität sogar gesteigert wird [11, 20]. Somit kann durch den prophylaktischen *Off-Label* Einsatz von Hämin letztlich die Rekurrenz der Attacken sogar begünstigt werden, weshalb der frequentierte Einsatz von Hämin zu vermeiden ist [11, 20]. Daher sehen AHP-Experten einen besonders hohen Bedarf an medikamentösen Therapien, die über die Inhibierung der ALAS1 eine kausale Behandlungsmöglichkeit rekurrenter AHP-Patienten ermöglichen [5, 11, 15, 20].

Mit Givosiran steht insbesondere eben diesen Patienten erstmalig eine kausale Therapieoption zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran wurde in der ENVISION-Studie bei diesem Patientenkollektiv nachgewiesen (Einschlusskriterium: mindestens 2 Attacken innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn) [4, 12]. Dabei konnte klar belegt werden, dass rekurrente AHP-Patienten von einer Behandlung mit Givosiran profitieren (detaillierte Angaben hierzu sind in Modul 4 zu finden). Dies gilt auch für jene rekurrenten Patienten, die zuvor *Off-Label* mit Hämin behandelt worden waren (siehe hierzu die entsprechenden Subgruppenanalysen in Modul 4).

Angaben zum Anteil der Subgruppe von AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken innerhalb der Gesamtheit der symptomatischen AHP-Patienten sind jedoch stark limitiert. Die meisten AHP-Patienten sind weiblich [16-18]. In der Literatur ist beschrieben, dass nur etwa 3 % bis 30 % der symptomatischen AHP-Patienten unter rekurrenten Attacken leiden, wobei die verfügbaren Angaben meist keine Angaben aus Deutschland sind und/oder monozentrisch erhoben wurden [14, 17, 20, 21].

Patienten mit rekurrenten akuten Attacken stellen in Deutschland eine kleine Subgruppe der Zielpopulation von Givosiran dar

Da flächendeckende Daten zur Anzahl der symptomatischen AHP-Patienten in Deutschland fehlen, sind ebenfalls nahezu keine Angaben zur Subgruppe der AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken vorhanden. In der deutschen Kohortenstudie von Bronisch *et al.* litten ein Drittel der symptomatischen Studienteilnehmer unter wiederkehrenden Attacken. Insgesamt lag die Anzahl der untersuchten AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken bei 15 Patienten. Jedoch ist hierbei anzumerken, dass die Übertragbarkeit der Datenlage auf den deutschen Versorgungskontext durch das monozentrische Studiendesign nicht gewährleistet werden kann. Zum anderen wurden in der Studie AHP-Patienten mit repetitiven Attacken betrachtet, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 5 Attacken in ihrem gesamten Leben aufwiesen. Damit weicht die Definition von jener stringenteren ab, die zuvor bei der Charakterisierung von AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken genannt wurde (≥ 4 Attacken pro Jahr) [11, 15, 16]. Bei der Literaturangabe von Elder *et al.* (2013) zur europaweiten Epidemiologie der AHP ist hinterlegt, dass 8,1 % [95 %-KI: 5,4 %; 12,3 %] der symptomatischen AHP-Patienten unter rekurrenten Attacken leiden [21].

Wie zuvor beschrieben, liegt die Prävalenz der symptomatischen AHP-Patienten bei näherungsweise 10 pro 1.000.000 (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) [21-24]. Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von etwa 83 Mio. Einwohnern in Deutschland läge die Anzahl bei 830 symptomatischen AHP-Patienten. Nimmt man hier die Anteile von Elder *et al.* (8,1 %) und Bronisch *et al.* (33,3 %) als Spannen zur Berechnung der AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken, würde sich die Anzahl auf etwa 67 bis 277 AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken in Deutschland belaufen [14, 21].

Wie bereits erwähnt, ist die Literatur-basierte Herleitung epidemiologischer Daten zur AHP jedoch nicht unmittelbar auf den gesamten deutschen Versorgungskontext übertragbar. Um flächendeckendere Aussagen ableiten zu können, wie viele symptomatische AHP-Patienten in Deutschland unter rekurrenten Attacken (≥ 4 Attacken pro Jahr) leiden und einen besonders hohen therapeutischen Bedarf in Deutschland haben, wurde der Anteil dieser Subgruppe in der GKV-Zielpopulation von Givosiran näher untersucht. Basierend auf der in Modul 3.2.4 beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse der InGef Forschungsdatenbank wurde in Deutschland eine Zielpopulation von 1.510 [95 %-KI: 1.134; 1.970] symptomatischen AHP-Patienten ermittelt (Tabelle 3-7), von denen 1.317 [95 %-KI: 990; 1.719] in der GKV versichert sind (Tabelle 3-8) [13]. Bei diesen Patienten ist gemäß den Angaben der Fachinformation eine Behandlung mit Givosiran indiziert [2]. Da die Behandlung mit Givosiran besonders für AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken erwogen werden sollte, wurde im Rahmen der InGef-Datenanalyse zudem die Anzahl der Patienten mit rekurrenter AHP für das aktuelle Bezugsjahr 2018 bestimmt.

Dabei wurden die für das Bezugsjahr 2018 identifizierten symptomatischen AHP-Patienten auf Basis des Auftretens akuter Attacken in einem bestimmten Beobachtungszeitraum folgendermaßen eingeteilt und die Häufigkeit des Auftretens der akuten Attacken bewertet:

- AHP-Patienten mit akuten Attacken im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2018 (2-jährige Anamnese der akuten Attacken zum 31. Dezember 2018)

Die hierdurch identifizierten AHP-Patienten wurden anschließend in die folgenden Gruppen stratifiziert:

- AHP-Patienten mit 4 akuten Attacken im jeweiligen Zeitraum
- AHP-Patienten mit > 4 akuten Attacken im jeweiligen Zeitraum

Sofern mehr als ein Einschlusskriterium auf eine akute Attacke zutraf, wurden die folgenden Kriterien angewendet, um die unterschiedliche Anzahl von AHP-Patienten mit akuten Attacken zu berechnen:

- Bei Patienten, die wegen einer AHP hospitalisiert wurden und während des Krankenhausaufenthaltes (Zeitraum zwischen Aufnahme- und Entlassungsdatum) AHP-spezifische Medikamente erhielten, wurde davon ausgegangen, dass eine akute Attacke vorlag. Bei Patienten, die vor oder nach einer AHP-bedingten Hospitalisierung (vor dem Aufnahmedatum/nach dem Entlassungsdatum) AHP-spezifische Medikamente erhielten, wurde davon ausgegangen, dass zwei verschiedene akute Attacken aufgetreten sind.
- Bei Patienten, die im selben Quartal AHP-spezifische Medikamente erhielten und sich in einer Notaufnahme behandeln ließen, wurde davon ausgegangen, dass eine akute Attacke vorlag. Bei Patienten, die in unterschiedlichen Quartalen AHP-spezifische Medikamente erhielten und sich in einer Notaufnahme behandeln ließen, wurde davon ausgegangen, dass zwei verschiedene akute Attacken auftraten.

Bei Berücksichtigung dieser Schritte ergab sich für den Beobachtungszeitraum eine Anzahl von 140 [95 %-KI: 39; 281] AHP-Patienten mit ≥ 4 Attacken pro Jahr innerhalb der gesamtdeutschen Bevölkerung.

Tabelle 3-20: Hochrechnung der Anzahl an symptomatischen AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken (≥ 4 Attacken) im Beobachtungszeitraum

| Schritte der Herleitung | Anzahl Fälle in der InGef-Forschungsdatenbank ^a (N) | Deutschland Gesamtbevölkerung ^b [95 %-KI] |
|--|--|--|
| AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken (≥ 4 Attacken pro Jahr) | 5 [02; 12] | 140 [45; 326] |
| a: Der Beobachtungszeitraum war vom 01. Januar 2017 bis 31. Dezember 2018. | | |
| b: Die deutsche Gesamtbevölkerung betrug am 31. Dezember 2017 82.792.400 Einwohner [25]. | | |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Die über die GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Anzahl an AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken von 140 AHP-Patienten [95 %-KI: 45; 326] in Deutschland liegt damit im Bereich der zuvor hergeleiteten Patientenanzahl auf Basis der Literaturangaben [67 bis 277 AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken] [14, 21].

Anzumerken ist, dass die mittels der InGef Forschungsdatenbank ermittelte Anzahl der AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken potenziell überschätzt sein kann, da diese anhand eines Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren (vom 01. Januar 2017 bis 31. Dezember 2018) und nicht nur anhand eines Beobachtungszeitraumes von einem Jahr (z. B. vom 01. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018) bestimmt wurde. Der längere Beobachtungszeitraum wurde hierbei gewählt, um sicher gehen zu können, dass keine AHP-Patienten ausgeschlossen wurden, die unmittelbar vor und nach dem Jahreswechsel die akuten Attacken auswiesen. Bei einer alleinigen Betrachtung des Kalenderjahres 2018 (01. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018) wären beispielsweise Patienten ausgeschlossen worden, die im Dezember 2017 eine akute Attacke erlitten und im ersten und zweiten Quartal 2018 dann drei weitere Attacken und im dritten und vierten Quartal keine Attacken hatten. Obwohl diese AHP-Patienten innerhalb von einem Jahr ≥ 4 Attacken hatten, wären sie nicht miterfasst worden, wenn nur die Attackenanzahl in 2018 untersucht worden wäre, da diese Patienten folglich nicht die Mindestanzahl an Attacken in 2018 erfüllt hätten.

Bezogen auf den Anteil der Versicherten in der GKV (72.229.000 Versicherte [87,2 % der deutschen Gesamtbevölkerung]; Stand: 31. Dezember 2017) waren im Beobachtungszeitraum 121 AHP-Patienten [95 %-KI: 40; 258], die gesetzlich versichert sind, von rekurrenten Attacken betroffen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die meisten AHP-Patienten, bei denen eine Behandlung mit Givosiran erwogen wird, sind weiblich und weisen im Durchschnitt ein geringeres Körpergewicht auf als das durchschnittliche Gewicht aller deutschen Einwohner. Daher ist davon auszugehen, dass sich die mehrheitlichen Jahrestherapiekosten der einzelnen AHP-Patienten in der GKV-Zielpopulation von Givosiran im Rahmen der unteren Spanne der in Tabelle 3-19 angegebenen Jahrestherapiekosten belaufen werden.

Eine Dosisanpassung ist bei der kontinuierlichen Behandlung mit Givosiran prinzipiell nicht vorgesehen. Die Verabreichung von Givosiran ist generell für den ambulanten Versorgungsbereich vorgesehen.

Zudem ist davon auszugehen, dass Givosiran überwiegend zur Behandlung von AHP-Patienten mit rekurrenten Attacken eingesetzt wird, da bei diesen Patienten ein besonders hoher therapeutischer Bedarf vorliegt.

Patienten mit rekurrenten akuten Attacken stellen dabei lediglich eine kleine Subgruppe der gesamten AHP-Patienten, die meist nur sporadisch akute Attacken aufweisen, dar. Basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse der InGef Forschungsdatenbank sind lediglich 121 AHP-Patienten [95 %-KI: 40; 285], die gesetzlich versichert sind, von rekurrenten Attacken betroffen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 dargestellten Kosten wurden in Microsoft Excel® berechnet und, sofern nicht anders angegeben, auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung von Givosiran sowie zu zusätzlich notwendigen medizinischen Leistungen wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen [2].

Die Dosierung von Givosiran erfolgt basierend auf dem patientenindividuellen Körpergewicht. Zur realistischen Berechnung des Körpergewichts-abhängigen Verbrauches von Givosiran wurden sowohl die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht in Deutschland gemäß Mikrozensus 2017 [3] als auch die Angaben des mittleren Körpergewichts der Patienten in der pivotalen Studie ENVISION zu Grunde gelegt [4].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Germany GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Givosiran. Data on file. 2020.
2. Alnylam Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.
3. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.
4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-AS1-003 - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphrias. Version 5. 2019.
5. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrrias: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun.* 2019;3(2):193-206.
6. Orphanet Emergency. Akute hepatische Prophyrie 2014 [cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/DE/Emergency_Akute-hepatische-Porphyrie-dePro12578.pdf.
7. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. Stand 15.04.2020.
8. Jaehde US, N. Leberwerte - Immer im Kontext interpretieren. 2014.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 1. Quartal 2020. 2020.
10. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyrria. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-72.
11. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrrias. *Gastroenterology.* 2019;157(2):365-81 e4.
12. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report 1- Primary Analysis for ALN-AS1-003 (Givosiran) - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrrias. 2019.
13. Xcenda GmbH. Analyse der Prävalenz und Inzidenz der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) sowie der Zielpopulation von Givosiran anhand von GKV-Routinedaten zur

- Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (im Auftrag für Alnylam Germany GmbH). 2020.
14. Bronisch O, Stauch T, Haverkamp T, Beykirch MK, Petrides PE. Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families. *Ann Hematol.* 2019;98(12):2683-91.
 15. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-22.
 16. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stolzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2019.
 17. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(5):809-17.
 18. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab.* 2016;119(3):278-83.
 19. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient.* 2018;11(5):527-37.
 20. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med.* 2018;284(1):78-91.
 21. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis.* 2013;36(5):849-57.
 22. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against delta-aminolevulinic acid synthase 1 mRNA, covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of acute hepatic porphyria (EU/3/16/1731). 22. September 2016.
 23. Orphanet. Akute hepatische Prophyrie 2009 [updated Februar 2009; cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=95157.
 24. Lang E, Schafer M, Schwender H, Neumann NJ, Frank J. Occurrence of Malignant Tumours in the Acute Hepatic Porphyrias. *JIMD Rep.* 2015;22:17-22.
 25. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand der entsprechenden Angaben aus der Fachinformation von Givosiran dargestellt [1].

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 einer klinisch relevanten Erhöhung der Transaminasen, 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 in Betracht gezogen werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq 1 \times$ der oberen Normgrenze (ULN) und AST $> 1 \times$ ULN oder Bilirubin $> 1 \times$ ULN bis $1,5 \times$ ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Givosiran wurde nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerwiegender Leberfunktionsstörung untersucht

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 15 bis < 90 ml/min/1,73 m²) 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. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Givosiran bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Givosiran ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Givosiran wird als gebrauchsfertige Lösung in einer DFL zur einmaligen Anwendung zur Verfügung gestellt.

- Das benötigte Volumen von Givosiran wird anhand der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis berechnet.
- Das maximal zulässige Volumen für eine Einzelinjektion beträgt 1,5 ml. Wenn die Dosis 1 ml übersteigt, wird mehr als eine DFL benötigt.
- Dosierungen, bei denen mehr als 1,5 ml benötigt werden, sollten als Mehrfachinjektionen verabreicht werden (die monatliche Gesamtdosis sollte gleichmäßig auf mehrere Spritzen verteilt werden, sodass jede Injektion in etwa dasselbe Volumen enthält), um potenzielle Beschwerden an der Injektionsstelle aufgrund des Injektionsvolumens zu vermeiden.
- Givosiran sollte subkutan in den Bauch injiziert werden; als alternative Injektionsstellen kommen Oberschenkel oder Oberarm in Betracht.
- Bei nachfolgenden Injektionen oder Dosen wird ein Wechsel der Injektionsstelle empfohlen.

- Givosiran sollte nicht in Narbengewebe oder Hautareale verabreicht werden, die gerötet, entzündet oder geschwollen sind.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit AHP-Subtypen, ausgenommen der AIP

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit AHP-Subtypen HCP, VP und ADP (mit Ausnahme der AIP) liegen nur in begrenztem Umfang vor. Dies sollte bei der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bei diesen seltenen AHP-Subtypen berücksichtigt werden.

Anaphylaktische Reaktion

In klinischen Studien trat bei einem Patienten mit allergischem Asthma und Atopie in der Anamnese eine Anaphylaxie auf. Es sollte auf Anzeichen und Symptome einer Anaphylaxie geachtet werden. Beim Auftreten einer Anaphylaxie muss die Verabreichung dieses Arzneimittels sofort abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Erhöhte Transaminasewerte

Bei mit Givosiran behandelten Patienten wurden erhöhte Transaminasewerte beobachtet. Diese traten vorwiegend 3 bis 5 Monate nach Beginn der Behandlung auf.

Vor Beginn der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Diese Tests sollten während der ersten 6 Behandlungsmonate monatlich erfolgen und danach je nach klinischer Indikation. Bei klinisch relevanten Transaminaseerhöhungen sollte eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei einer anschließenden Normalisierung der Transaminasespiegel kann nach einer Unterbrechung eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosis von 1,25 mg/kg erwogen werden. Zur niedrigeren Dosierung liegen jedoch nur begrenzte Daten in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit vor, insbesondere für Patienten, bei denen zuvor erhöhte Transaminasewerte beobachtet wurden. Es liegen keine Daten zur sequenziellen Steigerung der Dosis von 1,25 mg/kg auf 2,5 mg/kg nach einer Behandlungsunterbrechung aufgrund eines erhöhten Transaminasespiegels vor.

Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Während der Behandlung mit Givosiran wurde über erhöhte Serumkreatinin- und verringerte eGFR-Werte berichtet. In der ENVISION-Studie betrug der mediane Anstieg des Kreatinins in Monat 3 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl). Der Wert normalisierte oder stabilisierte sich bis Monat 6 bei einer fortgesetzten monatlichen Behandlung mit 2,5 mg/kg Givosiran.

Ein Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung wurde bei einigen Patienten mit bereits bestehender Nierenerkrankung festgestellt. In diesen Fällen ist eine sorgfältige Kontrolle der Nierenfunktion während der Behandlung erforderlich.

Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 CYP450-Enzyme in der Leber, wodurch sich die Plasmaexposition erhöhte:

- CYP1A2: 1,3-facher Anstieg der C_{max} und 3,1-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Koffein
- CYP2D6: 2,0-facher Anstieg der C_{max} und 2,4-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Dextromethorphan
- CYP2C19: 1,1-facher Anstieg der C_{max} und 1,6-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Omeprazol
- CYP3A4: 1,2-facher Anstieg der C_{max} und 1,5-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Midazolam
- CYP2C9: keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Losartan

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.

Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Givosiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Vorliegen einer maternalen Toxizität gezeigt. Wird eine Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft in Betracht gezogen, sollten der erwartete gesundheitliche Nutzen für die Frau und die potenziellen Risiken für den Fötus berücksichtigt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Givosiran in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Givosiran in die Milch ausgeschieden wird. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Givosiran unterbrochen bzw. darauf verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über die Auswirkung von Givosiran auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkte B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Die Angaben sind auch im EPAR zu finden [2].

B. Bedingungen oder Einschränkung für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Die Angaben sind auch im EPAR zu finden [2].

D. Bedingungen oder Einschränkung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden in der zum Zeitpunkt der CHMP Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des europäischen EU-RMP beschrieben [3] und werden zudem im EPAR von Givosiran veröffentlicht:

Tabelle 3-21: *Risk-Management-Plan*

| Sicherheitsaspekt | Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (<i>Risk Minimization Measures</i>) | Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (<i>Pharmacovigilance Activities</i>) |
|--|---|--|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Keine wichtigen Risiken identifiziert. | | |
| Wichtige potenzielle Risiken | | |
| Hepatische Effekte | <p><u>Kommunikation zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezüglich der Effekte von Givosiran auf die Transaminasespiegel siehe die Warnhinweise in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8 sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation <p><u>Routineaktivitäten zur Risikokommunikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberfunktion sollte vor Initiierung der Behandlung beobachtet und zudem bei Behandlung monatlich und danach bei klinischer Notwendigkeit untersucht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4) • Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung kann bei klinisch bedeutsamer Transaminaseerhöhung in Betracht gezogen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4) • Bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Transaminaseerhöhung, die bei Unterbrechung der Dosis eine Verbesserung der Transaminasewerte gezeigt haben, kann eine Dosisanpassung auf 1,25 mg/kg in Betracht gezogen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2) • Die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit mit geringerer Givosiran-Dosis sind limitiert, insbesondere für jene Patienten, die zuvor eine Transaminaseerhöhung aufwiesen. Daten zur sequenziellen Givosiran-Erhöhung von 1,25 mg/kg aus 2,5 mg/kg nach Abbruch der Dosierung aufgrund von Transaminaseerhöhungen fehlen | <p><u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische und gezielte Nachbeobachtungsfragebögen für hepatische Ereignisse <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Daten der laufenden OLE-Studie -002 und -003 • Von Alnylam aufgesetztes AHP-Register |

| Sicherheitsaspekt | Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (<i>Risk Minimization Measures</i>) | Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (<i>Pharmacovigilance Activities</i>) |
|-------------------|--|--|
| | <p>(siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8)</p> <p><u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Legaler Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine | |
| Renale Effekte | <p><u>Kommunikation zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Effekte von Givosiran auf die Nierenfunktion ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.4 und 4.8 sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation beschrieben. <p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Nierenfunktion wurde bei einigen Patienten mit bestehender Nierenerkrankung beobachtet. Vorsichtiges Beobachten der Nierenfunktion ist daher notwendig (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4) <p><u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Legaler Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung | <p><u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Daten der laufenden OLE-Studie -002 und -003 • Von Alnylam aufgesetztes AHP-Register |
| Pankreatitis | <p><u>Kommunikation zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend <p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend <p><u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Legaler Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung | <p><u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Daten der laufenden OLE-Studie -002 und -003 • Von Alnylam aufgesetztes AHP-Register |

| Sicherheitsaspekt | Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (<i>Risk Minimization Measures</i>) | Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (<i>Pharmacovigilance Activities</i>) |
|--|---|---|
| Fehlende Informationen | | |
| Langzeit-Sicherheitsdaten (> 3 Jahre) | <u>Kommunikation zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils von Givosiran während der klinischen Untersuchungen ist der Fachinformation zu entnehmen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8) <u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine | <u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Daten der laufenden OLE-Studie -002 und -003 • Von Anylam aufgesetztes AHP-Register |
| Anwendung bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung | <u>Kommunikation zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Daten zur Wirkung bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung fehlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2) <u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine | <u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> • Von Anylam aufgesetztes AHP-Register |
| Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium | <u>Kommunikation zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Daten zur Wirkung bei Patienten mit Nierenversagen oder Dialysepflichtige Patienten fehlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2) <u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine | <u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> • Von Anylam aufgesetztes AHP-Register |
| Anwendung während der Schwangerschaft und während des Stillens | <u>Kommunikation zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zum Fehlen von Daten bei Schwangeren und Stillenden ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten • Ein Verweis zu nicht-klinischen Daten bezüglich der fetalen Entwicklung, des Stillens und der | <u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten</u> |

| Sicherheitsaspekt | Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (<i>Risk Minimization Measures</i>) | Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (<i>Pharmacovigilance Activities</i>) |
|---|--|--|
| | <p>Fertilität ist dem Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu entnehmen</p> <p><u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur Risikoabwägung während der Schwangerschaft und während des Stillens, sowohl für Mütter als auch für das Kind, sind in der Fachinformation zu entnehmen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.6) <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine | <p><u>Reaktionen und der Signal-detektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Von Alnylam aufgesetztes AHP-Register |
| Karzinogenität | <p><u>Kommunikation zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zum Fehlen von Daten Zur Karzinogenität ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten • Ein Verweis zu nicht-klinischen bezüglich Daten zur Karzinogenität dem Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu entnehmen <p><u>Andere Methoden zur routinierten Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen auf Basis von präklinischen Untersuchungen ist in der Fachinformation verfügbar (siehe Abschnitt 5.3), Givosiran zeigte kein genotoxisches Potenzial <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i>; Tierstudien zum karzinogenen Potenzial von Givosiran wurden nicht durchgeführt <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nicht zutreffend</u> | <p><u>Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signal-detektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 104-wöchige Studie mit Ratten zur Karzinogenität |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die über die Angaben der Fachinformation bzw. die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und des EU-RMP zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Givosiran (Givlaari®) hinausgehen [1, 3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sowohl die deutsche Fachinformation bzw. die deutsche Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Givosiran (Givlaari®) sowie die Informationen aus dem RMP beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung des Wirkstoffes gemäß den Vorgaben der EMA und bilden daher die Grundlage für diesen Abschnitt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Givlaari (Givosiran). 2020.
3. Alnylam Pharmaceuticals Ltd. EU Risk Management Plan for Givlaari® (Givosiran) 23. Januar 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---|---|--|--|
| 1. | Quantitative Bestimmung von: <ul style="list-style-type: none"> • GOT (AST) EBM-Ziffer: 32069 • GLP (ALT) EBM-Ziffer: 32070 • GGT EBM-Ziffer: 32071 • ALP EBM-Ziffer: 32068 • Bilirubin gesamt EBM-Ziffer: 32058 • Bilirubin direkt EBM-Ziffer: 32059 | Vor Beginn der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Diese Tests sollten während der ersten 6 Behandlungsmonate monatlich erfolgen und danach je nach klinischer Indikation. | ja |
| Quelle: [1, 2] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 24.02.2020 [1, 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Ein Leberfunktionstest umfasst die quantitative Bestimmung verschiedener Leberenzyme im Blutplasma [3]. Konkrete Angaben zu den im Rahmen der Givosiran-Administration zu überwachenden Leberenzymen wurden dem Studienprotokoll der Zulassungsstudie ENVISION entnommen (Abbildung 3-7) und beinhalten die Überwachung der Leberenzymwerte von AST (GOT), ALT (GPT), GGT, ALP und des Bilirubins (gesamt und direkt) [4].

Die in Tabelle 3-22 genannte ärztliche Leistung umfasst die Überprüfung der entsprechenden Enzymwerte und wird in der verwendeten EBM-Version, wie auch in Abschnitt 3.3.4 unter dem Punkt zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beschrieben, vollständig abgebildet [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 1. Quartal 2020 [1].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 1. Quartal 2020. 2020.
2. Alnylam Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.
3. Jaehde US, N. Leberwerte - Immer im Kontext interpretieren. 2014.
4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-AS1-003 - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphrias. Version 5. 2019.