

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Givosiran

Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte.....	17
2.3.1 Mortalität.....	18
2.3.2 Morbidität.....	19
2.3.3 Lebensqualität	33
2.3.4 Sicherheit	36
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	38
2.4 Statistische Methoden	38
2.5 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene	42
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	43
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	44
3.2 Mortalität	49
3.3 Morbidität	49
3.4 Lebensqualität	56
3.5 Sicherheit.....	58
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	63
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Givosiran.....	63
4.2 Design und Methodik der Studie ENVISION.....	63
4.3 Mortalität	65
4.4 Morbidität	65
4.5 Lebensqualität	67
4.6 Sicherheit.....	68
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	70
Referenzen	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der pivotalen Studie ENVISION	10
Tabelle 3:	Übersicht der Protokollamendments	15
Tabelle 4:	Charakterisierung der Interventionen während der kontrollierten Behandlungsphase in der ENVISION-Studie	16
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	17
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie ENVISION bis Ende der Behandlungsphase	38
Tabelle 7:	Analysepopulationen	39
Tabelle 8:	Verzerrungspotenzial der Studie ENVISION während der verblindeten Behandlungsphase.....	42
Tabelle 9:	Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ENVISION während der Behandlungsphase	43
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in der Studie ENVISION mit Datenschnitt zu Monat 6	44
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie ENVISION	45
Tabelle 12:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ENVISION	47
Tabelle 13:	Begleitmedikation während der Behandlungsphase der Studie ENVISION	48
Tabelle 14:	Akute Porphyrie-Attacken innerhalb der Behandlungsphase, Full Analysis Set	50
Tabelle 15:	Veränderungen in der Schmerzintensität während der Behandlungsphase, Full Analysis Set	52
Tabelle 18:	Veränderungen in der EQ-5D-VAS zu Monat 6, Full Analysis Set	54
Tabelle 19:	Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels PGI-C laut Studienbericht, Full Analysis Set	55
Tabelle 20:	Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels PGI-C laut Nachberechnungsdokument, Full Analysis Set.....	56
Tabelle 21:	Veränderungen in den Component Summaries des SF-12; Full Analysis Set	57
Tabelle 22:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Safety Set	58
Tabelle 23:	Personen mit UE während der Behandlungsphase mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm, Safety Set	59
Tabelle 24:	Personen mit schweren UE während der Behandlungsphase, Safety Set	60
Tabelle 25:	Personen mit SUE während der Behandlungsphase, Safety Set.....	61
Tabelle 26:	Personen mit UE von besonderem Interesse während der Behandlungsphase, Safety Set.....	62
Tabelle 27:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Behandlungsphase der Studie ENVISION.....	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie ENVISION aus Modul 4..... 14

Abkürzungsverzeichnis

ADP	ALAD-Mangel-Porphyrie
AHP	Akute hepatische Porphyrie
AIP	Akute intermittierende Porphyrie
ALA	Aminolävulinsäure
ALAD	Aminolävulinsäure-Dehydratase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Area Under the Curve
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EQ-5D-VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale
FAS	Full Analysis Set
FAS _{AIP}	AIP im Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Hereditäre Koproporphyrie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
NRS	Numeric Rating Scale
PBG	Porphobilinogen
PCS	Physical Component Summary
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PPEQ	Porphyria Patient Experience Questionnaire
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PV	Porphyria variegata
SAP	Statistischer Analyseplan

SAS	Safety Analysis Set
SF-12	Short Form 12
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Givosiran ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Givosiran zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Givosiran in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. April 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Givosiran (Givlaari®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Die Fachinformation sieht die subkutane Injektion einmal monatlich durch eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung einer Porphyrie vor. Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis wird mit 2,5 mg/kg Körpergewicht angegeben [2].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
ENVISION ¹⁾ (ALN-AS1-003)	Ja	Ja	Ja	/
ALN-AS1-001 Part A & B	Ja	Nein	Nein	Randomisierte, einfach verblindete Studie der Phase I mit Gabe einer Einzeldosis Givosiran (Teil A) oder Mehrfachdosen (Teil B) in Dosierungen von 0,035 mg/kg bis 2,5 mg/kg. Eingeschlossen wurden ausschließlich AIP-Erkrankte, die zusätzliche hohe PBG-Werte im Urin aufwiesen (N = 23). Es liegt der Studienbericht mit Ergebnissen bis Tag 70 vor. Da mit der Studie ENVISION für die Zulassungspopulation in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Monat 6 verfügbar ist, ist diese Studie nicht relevant zur Ableitung des Zusatznutzens.
ALN-AS1-001 Part C	Ja	Nein	Nein	Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase I. AIP-Erkrankte erhielten Givosiran in unterschiedlichen Dosierungen (N = 13, davon n = 3 mit 2,5 mg/kg Q3W) oder Placebo (n = 4). Es liegt der Studienbericht mit Ergebnissen bis Tag 168 vor. Da mit der Studie ENVISION für die Zulassungspopulation in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Monat 6 verfügbar ist, ist diese Studie nicht relevant zur Ableitung des Zusatznutzens.
ALN-AS1-002	Ja	Nein	Nein	Offene, einarmige Extensionsstudie der Phase II, in der Studienteilnehmende der Studie ALN-AS1-001C (N = 16) mit Givosiran 2,5 mg/kg einmal im Monat therapiert wurden. Es liegt der Studienbericht zu Monat 24 vor. Da mit der Studie ENVISION für die Zulassungspopulation in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Monat 6 verfügbar ist, ist diese Studie nicht relevant zur Ableitung des Zusatznutzens.

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
ALN-AS1-004	Ja	Nein	Nein	Einarmige Studie der Phase I, in der nach einmaliger Injektion von Givosiran 2,5 mg/kg Arzneimittelinteraktionen bei 10 AIP-Erkrankten untersucht wurde. Da mit der Studie ENVISION für die Zulassungspopulation in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Monat 6 verfügbar ist, ist diese Studie nicht relevant zur Ableitung des Zusatznutzens.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; EPAR: European Public Assessment Report; PBG: Porphobilinogen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q3W: einmal alle 3 Wochen.

Zur Nutzenbewertung für Givosiran wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Givosiran [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [14]
- Studienbericht [5] inkl. Studienprotokoll [4] und statistischem Analyseplan (SAP) [6] der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Givosiran basieren auf der Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 bis 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie ENVISION

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>ENVISION ist eine multizentrische, multinationale und doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von AHP, einschließlich AIP, HCP, PV oder ADP.</p> <p>Primäres Ziel der Studie ist es, die Wirkung von Givosiran im Vergleich zu Placebo auf die jährliche Rate der Porphyrie-Attacken zu untersuchen, die bei Patientinnen und Patienten mit AIP einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten.</p> <p>Die Behandlungsgruppen wurden bei Studienbeginn nach AHP-Typ stratifiziert: AIP (mit genetischem Nachweis einer Mutation im HMBS-Gen) vs. alle anderen Typen (HCP, VP, ADP oder jede AHP ohne identifizierte Mutation in einem Porphyrie-verwandten Gen).</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten mit AIP wurden weiter stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach der Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • nach der jährlichen Rate der Porphyrrie-Attacken vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen, die vor Studienbeginn eine Hämin-Prophylaxe einnahmen, wurden nach ihrer jährlichen Attackenrate wie folgt stratifiziert: < 7 vs. ≥ 7 Attacken in den letzten 12 Monaten. ○ Personen, die vor Studienbeginn keine Hämin-Prophylaxe einnahmen, wurden nach der jährlichen Attackenrate wie folgt stratifiziert: < 12 vs. ≥ 12 Attacken in den letzten 12 Monaten. <p>Die Studie unterteilt sich in vier Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine bis zu 2-monatige Screeningphase, • eine 6-monatige, doppelblinde Behandlungsphase, in der 1:1 randomisiert zugeteilt entweder monatlich die Intervention aus 2,5 mg/kg Givosiran subkutan oder die Placebo-Kontrolle Natriumchlorid 0,9 % subkutan verabreicht wurden, • eine bis zu 29-monatige Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Givosiran (2,5mg/kg bzw. 1,25 mg/kg) therapiert werden, und • eine einmonatige Nachbeobachtungsphase (bei frühzeitigem Abbruch dreimonatig). <p>Ein Schema des Studiendesigns ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen die Ergebnisse der primären Analyse mit Datenschnitt am 31.01.2019 vor. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts haben alle Studienteilnehmenden die 6-monatige Behandlungsperiode abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 12 Jahre. • Dokumentierte Diagnose einer AIP, HCP, PV oder ADP auf Grundlage klinischer Merkmale (z. B. akute Anfälle von Bauch-, Rücken-, Brust-, Extremitäten- und/oder Gliederschmerzen), mindestens eines dokumentierten Urin- oder Plasma-PBG- oder ALA-Wertes ≥ 4-fach ULN innerhalb des letzten Jahres oder während des Screenings und einer der folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dokumentierter genetischer Nachweis einer Mutation in einem Porphyrrie-verwandten Gen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ AIP: Mutation im HMBS-Gen (auch als Porphobilinogen-Deaminase [PBGD]-Gen bezeichnet) ▪ HCP: Mutation im Gen der Coproporphyrinogen-Oxidase (CPOX) ▪ VP: Mutation im Gen der Protoporphyrinogen-Oxidase (PPOX) ▪ ADP: Mutation in den homozygoten oder zusammengesetzt heterozygoten Genen der Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALAD) oder ○ Bei negativem Testergebnis auf Mutationen in einem Porphyrrie-verwandten Gen mussten sowohl AHP-typische klinische Merkmale als auch diagnostische biochemische Kriterien vorliegen. • Aktive Erkrankung mit mindestens 2 Porphyrrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Behandlung mit Hämin i. v. zu Hause innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening erforderten. • Bereitschaft, die Verwendung von prophylaktischem Hämin zum Zeitpunkt des Screenings und für die Dauer der Studie einzustellen und/oder nicht einzuleiten. • Geeigneter venöser Zugang für die Entnahme von Studienproben. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine der folgenden Labormessungen während des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT > 2-fach ULN ○ Gesamtbilirubin > 1,5-fach ULN. Bei erhöhtem Gesamtbilirubin aufgrund eines dokumentierten Gilbert-Syndroms war eine Studienteilnahme bei Gesamtbilirubin < 2-fach ULN möglich. ○ INR > 1,5; bei Einnahme von Antikoagulanzen war eine Studienteilnahme bei INR < 3,5 möglich.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> eGFR < 30 ml/min/1,73 m² entsprechend MDRD-Formel. Notwendigkeit einer Lebertransplantation (durch Warteliste oder beabsichtigte Transplantation während der Studiendauer). Anamnese multipler allergischer Reaktionen auf Arzneimittel oder auf Oligonukleotid oder zu N-Acetylgalactosamin (GalNAc). Anamnese von Unverträglichkeiten gegen subkutane Injektion(en). Anamnese einer rezidivierenden Pankreatitis oder einer akuten Pankreatitis mit Krankheitsaktivität innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden 109 Testpersonen gescreent; davon wurden 94 1:1 auf die Interventions- und Placebogruppe randomisiert. Diese 94 Personen bilden die FAS-Population¹.</p> <p>Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe Givosiran: n = 48 (davon mit AIP n = 46) Kontrollgruppe Placebo: n = 46 (davon mit AIP n = 43) <p>Vergleiche auch Abbildung 1.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung</p> <p>36 Studienzentren in 18 Ländern: USA, Kanada, Mexiko, Japan, Südkorea, Taiwan, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Spanien, Australien.</p> <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> Einschluss erste/erster Patientin/Patient: 07.12.2017² Einschluss letzte/letzter Patientin/Patient: Keine Angabe³ Aktueller Datenschnitt: 31.01.2019 (Datenschnitt zu Monat 6) <p>Die a priori geplante Analyse zu Monat 6 fand statt, nachdem die letzte Testperson Studienmonat 6 durchlaufen hatte.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Jährliche Rate der Porphyrurie-Attacken, die bei Patientinnen und Patienten mit AIP während der 6-monatigen Behandlungsphase einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ALA-Werte im Urin bei Patientinnen und Patienten mit AIP nach 3 Monaten. ALA-Werte im Urin bei Patientinnen und Patienten mit AIP nach 6 Monaten. PBG-Werte im Urin bei Patientinnen und Patienten mit AIP nach 6 Monaten. Jährliche Rate der verabreichten Hämindosen bei Patientinnen und Patienten mit AIP während der 6-monatigen Behandlungsphase. Jährliche Rate der Porphyrurie-Attacken, die bei Patientinnen und Patienten mit AHP während der 6-monatigen Behandlungsphase einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten. Schlimmster täglicher Schmerz, gemessen mittels NRS des BPI-SF bei Patientinnen und Patienten mit AIP während der 6-monatigen Behandlungsphase. Schlimmste tägliche Übelkeit, gemessen mittels NRS bei Patientinnen und Patienten mit AIP während der 6-monatigen Behandlungsphase. Schlimmste tägliche Müdigkeit, gemessen mittels NRS des BFI-SF bei Patientinnen und Patienten mit AIP während der 6-monatigen Behandlungsphase. Veränderung gegenüber Baseline in der PCS des SF-12 bei Patientinnen und Patienten mit AIP nach 6 Monaten. <p>Explorative Endpunkte</p> <p>Die explorativen Endpunkte wurden sowohl bei Patientinnen und Patienten mit AIP als auch bei Patientinnen und Patienten mit AHP für die 6-monatige Behandlungsphase und für die Extensionsphase ausgewertet.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Rate der Porphyrrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten. • Rate aller Porphyrrie-Attacken. • Rate der verabreichten Hämindosen. • ALA- und PBG-Werte im Urin. • ALAS1-mRNA-Werte im Urin. • Schlimmste/r tägliche/r Schmerz, Übelkeit und Fatigue über 12 Monate. • PCS des SF-12⁴⁾. • EQ-5D-5L Index-Wert. • PGI-C. • PPEQ. • Verwendung von Schmerzmitteln (Opioid und Nicht-Opioid). • Pharmakokinetik. • Inzidenz und Titer von Adenosin-Desaminase (ADA). <p>Sicherheitsendpunkte Inzidenz, Schweregrad, Schwere und Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen während der 6-monatigen Behandlungsphase und in der Extensionsphase bei Patientinnen und Patienten mit AHP.</p>
Subgruppenanalysen	<p>Laut SAP waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt getrennt für AIP- und AHP-Patientinnen und -Patienten für die folgenden Merkmale vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< vs. ≥ medianes Alter der Gesamtpopulation). • Abstammung (kaukasisch vs. nicht kaukasisch). • Geschlecht (männlich vs. weiblich). • Region I (Nordamerika [inkl. USA, Kanada] vs. andere [außerhalb Nordamerika]). • Region II (Europa vs. andere [außerhalb Europa]). • BMI bei Studienbeginn (< 25 vs. ≥ 25). • Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus (ja vs. nein). • Vorherige Attackenrate vor der Randomisierung in Abhängigkeit des Hämin-Prophylaxestatus⁵⁾ (hoch vs. niedrig). • Vorherige chronische Verwendung von Opioiden in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein). • Vorheriges Auftreten chronischer Symptome in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein). <p>Andere Subgruppen konnten untersucht werden, sofern dies als angemessen erachtet wurde. Die Subgruppenanalysen konnten auch für sekundäre Endpunkte durchgeführt werden.⁶⁾</p> <p>Im Studienbericht wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt sowie für die ALA-Werte im Urin im 3. und 6. Monat für die Populationen mit AIP und mit AHP mit den oben genannten Merkmalen durchgeführt.</p> <p>In Modul 4 werden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte mit den oben genannten Merkmalen für Patientinnen und Patienten mit AHP präsentiert.</p>

¹⁾ FAS: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Dies trifft in der ENVISION-Studie auf alle Studienteilnehmenden zu.

²⁾ Der Studienbeginn wird auf den 07.12.2017 datiert. Es wird davon ausgegangen, dass hierunter der Einschluss der/des ersten Patientin/Patienten zu verstehen ist.

³⁾ Mit Ende der 6-monatigen, placebokontrollierten und doppelblinden Studienphase zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 31.01.2019 ergibt sich der 31.07.2018 als Einschlussdatum für die letzte teilnehmende Person.

⁴⁾ Es wurde der vollständige SF-12 erhoben, Auswertungen waren jedoch nur für die PCS vorgesehen. In Modul 4 des Dossiers stellt der pU auch die Ergebnisse der MCS dar.

⁵⁾ Bei Personen, die vor Studienbeginn eine Hämin-Prophylaxe einnahmen, wurden < 7 Attacken als niedrig und ≥ 7 als hoch eingestuft. Bei Personen, die vor Studienbeginn keine Hämin-Prophylaxe einnahmen, wurden < 12 Attacken als niedrig und ≥ 12 als hoch eingestuft.

⁶⁾ Für beide Konstellationen sind keine Kriterien beschrieben, nach denen über eine Durchführung der Subgruppenanalysen entschieden wurde.

Abkürzungen: ALA: Aminolävulinsäure; ALT: Alanin-Aminotransferase; ADP: ALAD-Mangel-Porphyrie; AHP: Akute hepatische Porphyrie; AIP: Akute intermittierende Porphyrie; BFI-SF: Brief Fatigue Inventory – Short Form; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; FAS: Full Analysis Set; HCP: Hereditäre Koproporphyrin; HMBS: Hydroxymethylbilan-Synthase; INR: International Normalized Ratio; MCS: Mental Component Summary; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NRS: Numeric Rating Scale; PBG: Porphobilinogen; PCS: Physical Component Summary; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PPEQ: Porphyria Patient Experience Questionnaire; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PV: Porphyria variegata; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-12: Short Form 12; ULN: Upper Limit of Normal.

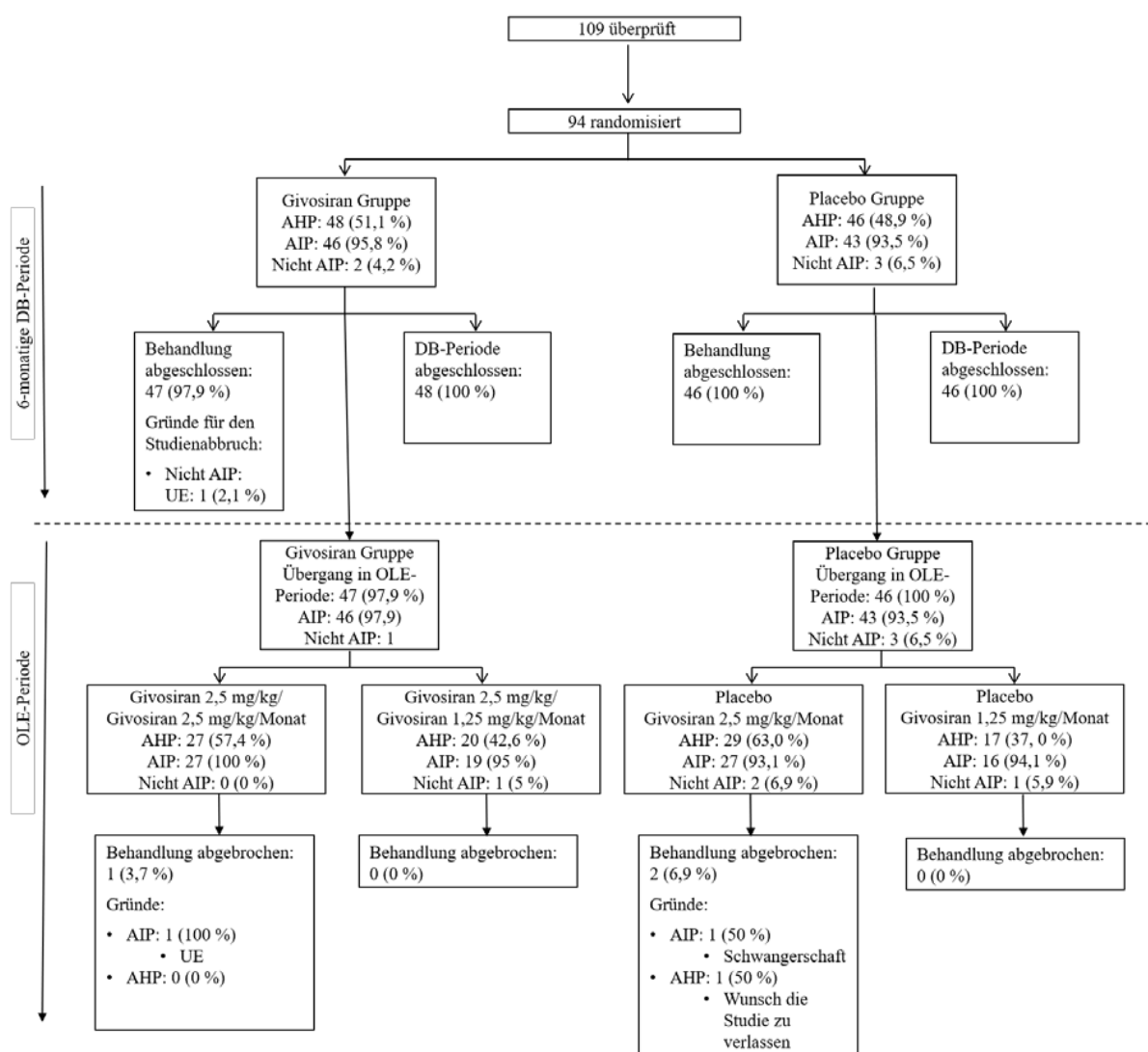


Abbildung 1: Patientenfluss der Studie ENVISION aus Modul 4 [1].

Protokollamendments

Das Originalstudienprotokoll ist auf den 6. September 2017 datiert. Ca. 5 Monate nach Studienbeginn am 7. Dezember 2017 wurde das erste Amendment des Protokolls am 4. Mai 2018 veröffentlicht (Version 1.0). Es folgten drei weitere Amendments (Amendment 2: 26. Juli 2018; Amendment 3: 21. September 2018; Amendment 4: 28. Mai 2019), wodurch Version 5.0 das finale Studienprotokoll darstellt. Relevante Änderungen umfassten die in Tabelle 3 dargestellten Aspekte.

Tabelle 3: Übersicht der Protokollamendments

Amendment	Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen	Relevante Änderungen	Kommentar
Amendment 1 (04.05.2018)	Keine Angabe.	In die Definition der Porphyrria-Attacken wurde in der Nennung der relevanten verabreichten Arzneimittel auch „Andere Arzneimittel wie Antiemetika“ aufgenommen. ¹⁾	Siehe 2.3.2 Morbidität.
		Als Einschlusskriterium wurde aufgenommen, dass während der Screeningphase mindestens 4 Einträge im eDiary für Schmerzen und schmerzbezogene Erhebungen vorliegen mussten.	Siehe 2.3.2 Morbidität.
		Es wurden neue Erhebungen in die Studie eingeführt: <ul style="list-style-type: none"> • PGI-C und • PPEQ. 	Für diese Fragebögen ist durch die Abfrage von Veränderungen keine Baseline-Erhebung notwendig.
		Es wurde „Anaphylaktische Reaktion“ als neues UE von besonderem Interesse sowie ein Leitfaden für dessen Diagnose aufgenommen.	Die Erhebung dieses UE wurde mit Definition als UE von besonderem Interesse verändert. Die Auswirkungen betreffen beiden Studienarme gleichermaßen.
Amendment 2 (26.07.2018)	Keine Angabe.	Aufgrund von Fallberichten von Zunahmen der Lebertransaminasen wurden folgende Änderungen eingeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Das klinische Studienpersonal musste vor Verabreichen der Studienmedikamente die Leberfunktion anhand von Laborparametern überprüfen. • Es wurde eine standardisierte Beurteilung der Leberfunktion eingeführt, sofern Personen deutliche Erhöhungen der ALT-Werte zeigten. • Es wurde ein Leitfaden für die Wiederaufnahme der Therapie mit niedrigeren Dosen bei Studienteilnehmenden bereitgestellt, deren ALT-Werte sich nach Absetzen der Studienmedikation aufgrund erhöhter ALT-Werte normalisierten. 	/
		Zudem wurde in der medizinischen Anamnese der Studienteilnehmenden nun auch „Eisenüberschuss“ und „Andere Lebererkrankungen“ erfasst.	Es ist unklar, ob diese Faktoren für die bis dato eingeschlossenen Studienteilnehmenden nachträglich erfasst wurden.

Amendment	Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen	Relevante Änderungen	Kommentar
Amendment 3 (21.09.2018)	Keine Angabe.	Es wurde die Option einer Dosisreduzierung auf 1,25 mg/kg Givosiran eingeführt. Dies war für Personen vorgesehen, die eine Therapie wiederaufnahmen, nachdem sie diese aufgrund erhöhter Lebertransaminasen beendet hatten.	/
		Zudem wurde die Dosis in der offenen, einarmigen Extensionsphase von 2,5 mg/kg auf 1,25 mg/kg geändert.	/
		Das Analysemodell für die Auswertung der Veränderung in der PCS des SF-12 wurde von ANCOVA auf MMRM geändert.	Die Änderung fand vor Datenbankschluss statt (siehe 2.4 Statistische Methoden).
Amendment 4 (28.05.2019)	Keine Angabe.	Unklar.	Siehe unterhalb der Tabelle.

¹⁾ Die vollständige Definition der Attacken ist in Kapitel 2.3.2 Morbidität dargestellt.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PCS: Physical Component Summary; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PPEQ: Porphyria Patient Experience Questionnaire; SF-12: Short Form 12; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Der pU macht keine Angaben, wie viele Studienteilnehmende sich zu den jeweiligen Zeitpunkten der Protokolländerungen bereits in der Studie befanden und damit von den Änderungen betroffen waren. Zudem fehlt eine Zusammenfassung der Änderungen aus dem letzten Amendment (Amendment 4: 28. Mai 2019) für das finale Studienprotokoll. Da dieses Amendment jedoch nach dem vorliegenden Datenschnitt vom 31. Januar 2019 erschien, wird davon ausgegangen, dass keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen enthalten sind.

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen während der kontrollierten Behandlungsphase in der ENVISION-Studie

Intervention	Kontrolle
Givosiran 2,5 mg/kg einmal pro Monat, bereitgestellt als sterile Lösung zur subkutanen Injektion (in den Bauch, Oberarm oder Oberschenkel ¹⁾). Verabreichung durch eine qualifizierte und autorisierte Fachkraft, die in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschult ist. ¹⁾	Placebo einmal im Monat, bereitgestellt als sterile Lösung (Natriumchlorid 0,9 %) zur subkutanen Injektion. In Verpackung und Verabreichungsmenge identisch zu Givosiran.
Voraussetzungen für eine Verabreichung und Dosisanpassungen ALT-, Gesamtbilirubin- und INR-Befunde, die innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments erhoben wurden, mussten vor einer erneuten Verabreichung überprüft werden. Bei Studienteilnehmenden mit neuen Symptomen sollten vor der Verabreichung des Studienmedikaments weitere Untersuchungen nach Ermessen des klinischen Studienpersonals durchgeführt werden. Regeln für einen Therapieabbruch, engmaschigeres Monitoring und Wiederaufnahme einer Therapie mit geringerer Dosierung sind in Abhängigkeit der ALT-Werte zu Baseline für die ALT-Kategorien > 3- bis 5-fach ULN, > 5- bis 8-fach ULN und > 8-fach ULN beschrieben. Bei erhöhten Transaminasen war zudem eine zusätzliche Beurteilung der Leberfunktion ²⁾ notwendig. Weitere Regeln sind für Laborparameter der Pankreasfunktion sowie für mögliche anaphylaktische Reaktionen beschrieben.	

Intervention	Kontrolle
<p>Eine Therapie mit Givosiran¹⁾ wurde nach Normalisierung der Laborwerte zunächst mit 1,25 mg/kg wiederaufgenommen. Bei unzureichender Kontrolle von Porphyr-Symptomen (nach Einschätzung des klinischen Studienpersonals) konnte eine Dosiserhöhung auf 2,5 mg/kg stattfinden.</p> <p>Weitere Therapieanpassungen waren während der kontrollierten Behandlungsphase nicht möglich.</p>	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation Prophylaktische Gabe von Hämin.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz der regional etablierten Standardtherapie zur Behandlung von akuten Attacken einschließlich der Zufuhr von Kohlenhydraten, oraler oder i. v. Glukose, oraler oder i. v. Analgetika (Opioid und Nicht-Opioid), oralem Cimetidin und i. v. Hämin. • Vitamine und topische Medikamente. • Topische Steroide in der Nähe der Injektionsstelle(n) bei medizinischer Indikation. • Weiterführung einer Prophylaxe mit GnRH-Analoga, sofern diese zu Baseline bereits bestand. 	

¹⁾ Dieser Hinweis ist im Studienprotokoll lediglich zur Verabreichung von Givosiran, nicht aber für die Placebo-Gabe beschrieben. Durch das doppelblinde Studiendesign sollte sich die Verabreichung der Studieninterventionen in beiden Studienarmen nicht unterscheiden haben.

²⁾ Eingeführt mit Amendment 2 am 26.07.2018, siehe Tabelle 3. U. a. wurden Tests auf bisher unentdeckte Infektionen mit bekannter Beeinträchtigung der Leberfunktion (wie HIV, Herpes Simplex, Herpes Zoster, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus) und bildgebende Verfahren (Doppler-Ultraschall des Bauchraums, CT oder MRT) eingesetzt.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; INR: International Normalized Ratio; ULN: Upper Limit of Normal.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtmortalität ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Akute Porphyr-Attacken ²⁾	Morbidität	Ja	Ja
Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF		Ja	Ja
Fatigue mittels Item 3 des BFI		Ja	Ja
Übelkeit mittels NRS		Ja	Ja
Schmerzen mittels Analgetika-Verbrauch		Ja	Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C		Ja	Ja
ALA-Konzentration im Urin		Ja	Nein
PBG-Konzentration im Urin		Ja	Nein

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
SF-12	(gesundheits- bezogene) Lebensqualität	Ja	Ja
PPEQ		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erfasst.

²⁾ Der pU legt zahlreiche Auswertungen von Komponenten zu diesem Endpunkt vor. Eine Auswahl wird unter 2.3.2 Morbidität getroffen.

Abkürzungen: ALA: Aminolävulinsäure; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; NRS: Numeric Rating Scale; PBG: Porphobilinogen; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PPEQ: Porphyrin Patient Experience Questionnaire; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-12: Short Form 12.

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden in der Studie ENVISION als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst. Die Erhebung begann mit Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde zu jeder Studiervisite (Screening, Baseline, Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6 und bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende) erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Gesamtüberleben ist daher patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Akute Porphyr-Attacken

Der Endpunkt „Akute Porphyr-Attacken“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Definition

Als Porphyr-Attacken waren laut finalem Studienprotokoll Attacken definiert, die alle folgenden Kriterien erfüllten:

- Eine akute Episode neuroviszeraler Schmerzen in Bauch, Rücken, Brust, Extremitäten und/oder Gliedmaßen,
- keine andere medizinisch bestimmte Ursache,
- erforderte eine Behandlung mit Dextrose (i. v.) oder Hämin (i. v.), Kohlenhydraten oder Analgetika (Opioid [synthetische und nicht-synthetische Substanzen] oder Nicht-Opioid) oder anderen Medikamenten wie Antiemetika, in einer Dosis oder Häufigkeit, die über das übliche tägliche patientenindividuelle Maß hinausging.

Im Originalstudienprotokoll waren „andere Medikamente wie Antiemetika“ nicht enthalten; diese wurden mit Protokollamendment 1 am 4. Mai 2018 ca. 5 Monate nach Studienbeginn am 7. Dezember 2017 ergänzt.

Als Beginn einer Porphyr-Attacke wurde eine akute und anhaltende Verschlechterung der Porphyr-Symptome über das patientenindividuelle Maß hinaus gezählt. Als Ende einer Attacke wurde das Abklingen der Symptome in das übliche, patientenindividuelle Spektrum gewertet. Sollten mehrere Attacken am selben Kalendertag erfasst worden sein, wurden diese als eine Attacke gezählt.

Im Studienprotokoll definiert der pU die folgenden Komponenten des Endpunkts:

- Porphyr-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten
Ein Krankenhausaufenthalt war definiert als eine stationäre Aufnahme oder ein Besuch in einer Notaufnahme, der zu einem mindestens 24-stündigen Aufenthalt führte (bzw. zur Änderung des Kalenderdatums, wenn die Aufnahme- oder Entlassungszeiten nicht verfügbar waren).
- Porphyr-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten
Eine Notfallbehandlung war definiert als ein dringender, ungeplanter Besuch einer ärztlichen Praxis oder eines Infusionszentrums oder der Besuch einer Notaufnahme, der die Kriterien für einen Krankenhausaufenthalt nicht erfüllte. Porphyr-Attacken, die während einer geplanten Studienvisite berichtet wurden und anderenfalls eine Notfallbehandlung erfordert hätten, wurden ebenfalls hierunter erfasst.
- Porphyr-Attacken, die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten
Als „zu Hause“ wurde jeder Ort gefasst, der nicht die Kriterien für einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfallbehandlung erfüllte.
- Porphyr-Attacken, die keine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten
Hierunter fielen alle Porphyr-Attacken, die im häuslichen Umfeld mit Kohlenhydraten oder Analgetika (Opioid oder Nicht-Opioid) in einer Dosis oder Häufigkeit behandelt wurden, die über das übliche tägliche patientenindividuelle Maß hinausging.

Erfassung

Potenzielle Porphyrie-Attacken wurden bei Auftreten von den Studienteilnehmenden selbst oder ihren Betreuungspersonen in einem elektronischen Tagebuch (eDiary) erfasst. Das elektronische Tagebuch wurde zu Beginn der Screeningphase ausgehändigt. Die Anwendenden wurden in dessen Gebrauch geschult. Vollständige Anweisungen zur Verwendung des elektronischen Tagebuchs waren in einer Gebrauchsanleitung enthalten. Die verwendende Person wurde täglich zu einer frei wählbaren Zeit an Eintragungen erinnert.

Studienzentren wurden benachrichtigt, sobald potenzielle Porphyrie-Attacken im elektronischen Tagebuch gemeldet wurden. Darüber hinaus bestand auch die Möglichkeit, die Studienzentren telefonisch zu benachrichtigen. Das Studienzentrum setzte sich daraufhin mit der meldenden Person in Verbindung, um das Auftreten der Porphyrie-Attacke zu bestätigen. Im Case Report Form sind die oben beschriebenen Komponenten als Kriterien zur Bestätigung einer Attacke genannt. Ereignisse, die nicht als Porphyrie-Attacke bestätigt wurden, wurden als Sicherheitsereignisse gezählt.

Ergebnisdarstellung

Zur primären Analyse war ein zusammengesetzter Endpunkt definiert, jedoch nur für die Subpopulation der an akuter intermittierender Porphyrie (AIP) erkrankter Personen (FAS_{AIP}). Dieser setzte sich aus Porphyrie-Attacken zusammen, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten. Im SAP ist eine Analyse der Einzelkomponenten zum primären Endpunkt vorgesehen. Eine Analyse der Komponenten explizit für die AHP-Population (FAS, Full Analysis Set) ist nicht beschrieben.

Für die FAS-Population sollten laut SAP die folgenden Aspekte ausgewertet werden:

- Jährliche Rate aller Porphyrie-Attacken.
- Jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten.
- Jährliche Rate der Tage mit Hämin-Gebrauch.

Im Studienbericht sind zusätzlich folgende Endpunkte für die FAS-Population dargestellt:

- Jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten.
- Jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten.
- Jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten.

In Modul 4 des Dossiers [1] stellt der pU neben den jährlichen Raten zusätzlich *Post-hoc*-Auswertungen als Relatives Risiko der Studienteilnehmenden mit mindestens einer Attacke sowie das Hazard Ratio für die mediane Zeit bis zur ersten Attacke dar. Ebenso werden *Post-hoc*-Sensitivitätsanalysen präsentiert. Hier wurden unter anderem auch potenzielle Attacken berücksichtigt. Bei diesen Attacken betrachtete der Sponsor vor Entblindung die Gründe für nicht bestätigte Attacken und konnte diese als potenzielle Attacken einstufen. Zudem werden bestätigte Attacken präsentiert, die im Median mit mindestens 7 Punkten in Item 3 des BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form; siehe unten) bewertet wurden.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde kontinuierlich über ein elektronisches Tagebuch erhoben.
- Auswertung:
Die für die Nutzenbewertung relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist insgesamt mit Einschränkungen nachvollziehbar:

- In der Definition der Porphyrie-Attacken, die keine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten, fehlt in der Nennung der relevanten Therapien „andere Medikamente wie Antiemetika“. Diese werden ebenfalls zur Definition einer Attacke aufgeführt, sind aber in keiner definierten Komponente genannt. Es ist unklar, ob Porphyrie-Attacken, die mit anderen Medikamenten behandelt wurden, ebenfalls zur Kategorie der Attacken ohne Hämin i. v. zählten oder keiner Kategorie zugehörig waren. Im letzteren Fall wäre unklar, wie diese Attacken erfasst wurden, da die Kategorien zur Bestätigung der Attacken durch das Studienpersonal verwendet wurden.
- Die Erweiterung der Attacken-Definition um eine Therapie mit anderen Medikamenten wie Antiemetika mit Protokollamendment 1 kann theoretisch dazu geführt haben, dass bis zu diesem Zeitpunkt weniger Attacken bzw. mehr Sicherheitsereignisse erfasst wurden. Durch das kontrollierte Studiendesign sollte sich dies jedoch auf beide Studienarme gleichermaßen auswirken.
- Es ist unklar, ob im elektronischen Tagebuch versäumte Einträge nachgeholt werden konnten oder ob zu den Studienvisiten bis dahin nicht gemeldete Attacken aktiv erfragt wurden.
- Das Vorgehen in der Bestimmung potenzieller Attacken bei den Sensitivitätsanalysen ist nicht nachvollziehbar beschrieben, da bestätigte Attacken durch ein standardisiertes Verfahren vom Studienpersonal eingestuft wurden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Das Auftreten einer Porphyrie-Attacke ist ein patientenrelevantes Ereignis. Die vom pU gewählten Komponenten haben das Ziel, Attacken mit unterschiedlichen Verläufen abzubilden. Krankenhausaufenthalte, Notfallbehandlungen und eine Therapie mit Hämin aufgrund einer Porphyrie-Attacke können als Ausdruck eines schweren Verlaufs interpretiert werden.

Die alleinige Gabe von Hämin als Notfallmedikation (als jährliche Rate der Tage mit Hämin-Gebrauch) ohne eine dokumentierte relevante Symptomverschlechterung ist hingegen nicht ausreichend für die Dokumentation einer AHP-Krise.

Validität

Der Endpunkt Porphyrie-Attacken wird als valide zur Darstellung der Morbidität der AHP eingeschätzt.

Hinsichtlich der stationären bzw. notfallambulanten Versorgung sind regionale Unterschiede in der Verfügbarkeit und Inanspruchnahme zu beachten, die aufgrund des doppelblinden Studiendesigns die interne Validität jedoch nicht einschränken.

Hinsichtlich der Attacken, die im Median mit mindestens 7 Punkten in Item 3 des BPI-SF bewertet wurden, fehlt eine nachvollziehbare Begründung des gewählten Schwellenwertes. Da diese

Analyse zudem ebenfalls nicht a priori spezifiziert war, wird diese Auswertung für die Bewertung des Zusatznutzens von Givosiran nicht berücksichtigt.

Vor diesem Hintergrund werden folgende Auswertungen als relevant für die Nutzenbewertung erachtet:

- Jährliche Rate aller Porphyrie-Attacken.
- Jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten.
- Jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten.
- Jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten.

Durch die Darstellung der Komponenten wird auf eine zusätzliche Darstellung des zusammengesetzten Endpunkts verzichtet.

Eine ergänzende Darstellung der Ereigniszeitanalysen zu diesen Endpunkten aus Modul 4 ist nicht möglich, da keine Informationen zur statistischen Modellierung vorliegen. Alternativ wird für den Anteil der Personen mit mindestens einer Attacke das Relative Risiko herangezogen.

Schmerzintensität durch Item 3 des BPI-SF

Die mittels Item 3 des BPI-SF erhobene Schmerzintensität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung von Schmerzen. Der Fragebogen selbst besteht aus 15 Items. In der ENVISION-Studie wurde jedoch lediglich Item 3 des Fragebogens eingesetzt.

Item 3 erfragt die schlimmste Schmerzintensität der letzten 24 Stunden. Der Schmerz wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte für Schmerzfreiheit und 10 Punkte für den schlimmsten vorstellbaren Schmerz steht.

Der Endpunkt wurde über das elektronische Patiententagebuch täglich erfasst (siehe oben: Akute Porphyrie-Attacken).

Mit Einführung des Protokollamendments 1 vom 4. Mai 2018 sollten während der Screeningphase mindestens 4 Einträge von Tagen ohne Porphyrie-Attacken vorliegen. Der Baseline-Wert wurde als Mittelwert aus Einträgen von mindestens 4 und maximal 7 attackenfreien Tagen gebildet. Lagen mehr als 7 Einträge vor, wurden die letzten Einträge vor Beginn der Behandlungsphase zur Bestimmung des Baseline-Werts verwendet. Lagen weniger als 4 Einträge von attackenfreien Tagen vor, wurde der Baseline-Wert als Mittelwert der verfügbaren Daten bestimmt.

Während der Behandlungsphase wurde ein mittlerer Wochenwert nach folgendem Algorithmus gebildet:

1. Eine abgeschlossene Woche war definiert als eine Kalenderwoche, in der mindestens 4 oder mehr Einträge erfolgten. Der Mittelwert der verfügbaren Einträge einer abgeschlossenen Woche bildet den Wochenwert.

2. Eine fehlende Woche war definiert als eine Kalenderwoche, in der weniger als 4 Einträge erfolgten.
 - Sofern in dieser Woche jedoch eine Attacke auftrat und mindestens ein Eintrag vorgenommen wurde, wurde der Wochenwert aus dem Mittelwert der verfügbaren Einträge gebildet. War kein Eintrag vorhanden, wurde der Wochenwert imputiert als Mittelwert aller abgeschlossenen Wochen mit Attacken.
 - Sofern in dieser Woche keine Attacke auftrat, wurde der Wochenwert imputiert als Mittelwert der letzten abgeschlossenen Woche ohne Attacke. Wenn keine abgeschlossenen Wochen vorlagen, wurde der Baseline-Wert imputiert.

Der Endpunkt wurde als Gruppenunterschied in der "Area Under the Curve" (AUC) aus den Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche ausgewertet. Zusätzlich sollte der Gruppenunterschied der mittleren Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche betrachtet werden. Der pU begründet die Auswertung als AUC damit, dass durch diesen Ansatz sowohl hohe Werte akuter Attacken als auch Werte einer anhaltenden, chronischen Symptomatik während der gesamten Behandlungsdauer erfasst würden. Zudem würde dieser Ansatz auch bei anderen episodischen Krankheitsbildern verwendet werden.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde täglich über ein elektronisches Tagebuch erhoben.
- Auswertung:
Die für die Nutzenbewertung relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

In der Nachvollziehbarkeit der Operationalisierung bestehen deutliche Einschränkungen:

- Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU lediglich ein Item des BPI-SF ausgewählt hat. Es wird davon ausgegangen, dass durch den Einsatz des vollständigen Instruments ein umfassenderes Bild der Schmerzsymptomatik der Erkrankten möglich gewesen wäre.
- Der Baseline-Wert jeder/s Studienteilnehmenden wurde ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet. Dies bildet nicht die tatsächliche Symptom- und Lebenssituation der Erkrankten vor der Behandlungsphase ab.
- Erst mit Protokollamendment 1 wurde eine Mindestzahl für Einträge im elektronischen Tagebuch für Schmerzen und schmerzbezogene Erhebungen während der Screeningphase eingeführt. Es ist nicht beschrieben, wie Baseline-Werte für Studienteilnehmende ermittelt wurden, die vor Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden.
- Der pU zitiert in der Argumentation zum gewählten AUC-Ansatz keine Literatur, die eine Nachvollziehbarkeit unterstützen könnte. Für die Bewertung des Zusatznutzens erschwert dieser Ansatz die Interpretierbarkeit.
- Unklar ist, ob im elektronischen Tagebuch versäumte Einträge nachgeholt werden konnten.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Erfassung von Schmerzen durch das Item 3 des BPI-SF wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Der BPI-SF ist eine Kurzform des BPI und wurde zunächst als Wisconsin Brief Pain Questionnaire (BPQ) entwickelt [10,12]. Der BPI-SF, der ursprünglich zur Erhebung krebserkrankter Schmerzen entwickelt wurde, ist mittlerweile in einer Vielzahl klinischer Indikationen untersucht und validiert. Es existieren zahlreiche kultur- und sprachvalidierte Übersetzungen [9].

Die folgenden Beschreibungen fokussieren sich auf das eingesetzte Item 3.

Die Inhaltsvalidität des Item 3 „Schlimmster Schmerz“ wurde 2018 bei 21 Patientinnen und Patienten mit Pleura- oder Peritonealmesotheliom aus den USA untersucht. Das Konzept des „schlimmsten Schmerzes“ wurde durch kognitive Interviews und in Bezug auf die Interpretierbarkeit und Anwendbarkeit beleuchtet. Alle Teilnehmenden gaben an, dass das Item relevant sei und keine Schwierigkeiten in der Anwendung der Numeric Rating Scale (NRS) bestanden [17].

Der pU legt zudem eigene Untersuchungen in einem *Patient Symptom and Experience Report* [3] zur Inhaltsvalidität des Items 3 im Anwendungsgebiet vor. In dem Dokument ist ein systematischer Ansatz in der Identifizierung relevanter Endpunkte für den Einsatz in der ENVISION-Studie dargestellt. Eine Begründung für die Auswahl des Items 3 gegenüber dem vollständigen BPI-SF fehlt. Jedoch werden qualitative Untersuchungen zum Item 3 präsentiert, die die Inhaltsvalidität auch für AHP-Erkrankte belegen.

Die Reliabilität des Items wird in einer externen Untersuchung für die Deutsche Sprachversion berichtet. In dieser Studie wurde zwar der vollständige BPI-SF eingesetzt, die Ergebnisse sind aber auch für Item 3 verfügbar. Befragt wurden 151 Personen, von den sich 68 Personen aufgrund krebserkrankter Schmerzen und 83 aufgrund chronischer schwerer Schmerzen in Behandlung befanden. Der Pearson-Korrelationskoeffizient der Test-Retest-Reliabilität betrug $r = 0,96$ [30].

Weitere Informationen zur Änderungssensitivität und zur klinischen Relevanz einer Veränderung für das Item 3 fehlen.

In die Studie ENVISION konnten Personen ab 12 Jahren eingeschlossen werden. Es wurden keine Studien identifiziert, die die psychometrischen Eigenschaften des Items bei Kindern und Jugendlichen oder die fremdberichtete Administration untersuchen. Da jedoch tatsächlich nur erwachsene Personen in die Studie eingeschlossen wurden (siehe 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation), erscheint dieser Aspekt nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Trotz der dargestellten Einschränkungen werden die Ergebnisse des Items 3 des BPI-SF in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Fatigue mittels Item 3 des BFI

Die mittels Item 3 des Brief Fatigue Inventory (BFI) erhobene Fatigue wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU beschreibt in seinen Studienunterlagen den Einsatz des Items 3 des BFI-SF (Brief Fatigue Inventory – Short Form).

Da zum BFI-Fragebogen jedoch keine Kurzversion identifiziert werden konnte und das eingereichte Item 3 dem des BFI gleicht, wird für diese Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass es sich beim BFI-SF um den BFI handelt.

Der BFI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung des Schweregrades der Fatigue und des Ausmaßes der dadurch erlebten Beeinträchtigung im täglichen Leben. Der Fragebogen umfasst 10 Items. Das in der ENVISION-Studie eingesetzte Item 3 erfasst das stärkste Ausmaß innerhalb der letzten 24 Stunden. Es wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte für „keine Fatigue“ und 10 Punkte für die „schlimmste vorstellbare Fatigue“ steht.

Der Endpunkt wurde über das elektronische Patiententagebuch täglich erfasst (siehe oben: Akute Porphyrie-Attacken).

Die Ermittlung der Baseline-Werte, der mittleren Wochenwerte während der Behandlungsphase und die Auswertung als Gruppenunterschied in der AUC und den mittleren Veränderungen erfolgte analog zu Item 3 des BFI-SF (siehe oben).

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde täglich über ein elektronisches Tagebuch erhoben.
- Auswertung:
Die für die Nutzenbewertung relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung kann nur eingeschränkt nachvollzogen werden. Es bestehen die gleichen Einschränkungen wie für die Erhebung des Items 3 des BFI-SF:

- Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU lediglich ein Item des BFI ausgewählt hat. Es wird davon ausgegangen, dass durch den Einsatz des vollständigen Instruments ein umfassenderes Bild der Symptomatik der Erkrankten möglich gewesen wäre.
- Der Baseline-Wert jeder/s Studienteilnehmenden wurde ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet. Dies bildet nicht die tatsächliche Symptom- und Lebenssituation der Erkrankten vor der Behandlungsphase ab.
- Erst mit Protokollamendment 1 wurde eine Mindestzahl für Einträge im elektronischen Tagebuch für Schmerzen und schmerzbezogene Erhebungen während der Screeningphase eingeführt. Es ist nicht beschrieben, wie Baseline-Werte für Studienteilnehmende ermittelt wurden, die vor Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden.
- Der pU zitiert in der Argumentation zum gewählten AUC-Ansatz keine Literatur, die eine Nachvollziehbarkeit unterstützen könnte. Für die Bewertung des Zusatznutzens erschwert dieser Ansatz die Interpretierbarkeit.
- Unklar ist, ob im elektronischen Tagebuch versäumte Einträge nachgeholt werden konnten.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Erfassung von Fatigue durch das Item 3 des BFI wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Der BFI ist ein in seiner Validität und Reliabilität bestätigtes Messinstrument zur Erhebung von Fatigue [24]. Es existieren zahlreiche Validierungsstudien für unterschiedliche Indikationen sowie sprach- und kulturvalidierte Übersetzungen [23,27,28,31,33,35]. Im Folgenden werden lediglich psychometrische Informationen zu Item 3 dargestellt.

Relevanz und Anwendbarkeit des Items ist vom pU im *Patient Symptom and Experience Report* [3] plausibel dargestellt, sodass von einer Inhaltsvalidität für AHP-Erkrankte ausgegangen wird. Warum lediglich ein Item aus dem BFI abgefragt wurde, geht aus den Ausführungen jedoch nicht hervor.

Informationen zur Reliabilität des Items konnten lediglich in einer Untersuchung mit Personen mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung identifiziert werden. Hier beantworteten 91 Personen den BFI zu einem ersten Zeitpunkt und 76 Personen ein weiteres Mal nach einer Woche. Die Test-Retest-Reliabilität bewegte sich mit einer Intraklassenkorrelation (ICC) = 0,74 (95%-KI: [0,58; 0,85]) mindestens im akzeptablen Bereich [8].

Keine Informationen liegen zur Änderungssensitivität und zur klinischen Relevanz einer Veränderung für Item 3 vor. Ebenso fehlen Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen sowie für die Fremdadministration des Items.

Trotz der dargestellten Einschränkungen wird Item 3 des BFI als geeignet angesehen, valide Aussagen zu patientenrelevanten Effekten für die Nutzenbewertung abzuleiten.

Übelkeit mittels NRS

Der Endpunkt „Übelkeit mittels NRS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Übelkeit wurde über eine 11-Punkte-NRS erfasst, bei der die schlimmste Übelkeit der letzten 24 Stunden erfragt wurde. 0 Punkte steht dabei für „keine Übelkeit“, 10 Punkte für die „schlimmste vorstellbare Übelkeit“.

Der Endpunkt wurde über das elektronische Patiententagebuch täglich erfasst (siehe oben: Akute Porphyr-Attacken).

Die Ermittlung der Baseline-Werte, der mittleren Wochenwerte während der Behandlungsphase und die Auswertung als Gruppenunterschied in der AUC und den mittleren Veränderungen erfolgte analog zu Item 3 des BPI-SF (siehe oben).

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde täglich über ein elektronisches Tagebuch erhoben.
- Auswertung:
Die für die Nutzenbewertung relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung kann nur eingeschränkt nachvollzogen werden. Es bestehen die gleichen Einschränkungen wie für die Erhebung des Items 3 des BPI-SF und des BFI:

- Der Baseline-Wert jeder/s Studienteilnehmenden wurde ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet. Dies bildet nicht die tatsächliche Symptom- und Lebenssituation der Erkrankten vor der Behandlungsphase ab.
- Erst mit Protokollamendment 1 wurde eine Mindestzahl für Einträge im elektronischen Tagebuch für Schmerzen und schmerzbezogene Erhebungen während der Screeningphase eingeführt. Es ist nicht beschrieben, wie Baseline-Werte für Studienteilnehmende ermittelt wurden, die vor Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden.
- Der pU zitiert in der Argumentation zum gewählten AUC-Ansatz keine Literatur, die eine Nachvollziehbarkeit unterstützen könnte. Für die Bewertung des Zusatznutzens erschwert dieser Ansatz die Interpretierbarkeit.
- Unklar ist, ob im elektronischen Tagebuch versäumte Einträge nachgeholt werden konnten.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Erfassung von Übelkeit mittels NRS wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Das Item wurde im Rahmen des *Patient Symptom and Experience Report* vom pU *de novo* erstellt. Grundlage bilden eine systematische Literaturrecherche sowie qualitative Untersuchungen, die die Relevanz des Symptoms „Übelkeit“ im Anwendungsgebiet zeigen. Anwendbarkeit und Verständnis wurden bei AHP-Patientinnen und -Patienten mit positiven Ergebnissen untersucht [3].

Weitere Informationen zu Reliabilität, Änderungssensitivität und klinischer Relevanz einer Veränderung fehlen.

Das vorliegende Item und dessen Antwortformat erscheinen dennoch verständlich und adäquat, um das Symptom „Übelkeit“ zu erheben. Trotz der oben adressierten fehlenden Informationen wird der Endpunkt auch aufgrund seiner Ähnlichkeit zu den eingesetzten Items aus dem BPI-SF und BFI als geeignet angesehen, patientenrelevante Effekte zu messen. Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Schmerzen mittels Analgetika-Verbrauch

Der Endpunkt „Schmerzen mittels Analgetika-Verbrauch“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund mangelnder Patientenrelevanz nicht als Wirksamkeitsendpunkt berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU leitet Aussagen zu Schmerzen aus dem Analgetika-Verbrauch der Studienteilnehmenden ab.

Der Analgetika-Verbrauch wurde von den Studienteilnehmenden täglich über das elektronische Tagebuch erfasst. Angaben wurden zu Art, Dosis und Frequenz des Gebrauchs gemacht. Alle weiteren Arzneimittel, einschließlich Analgetika, die während eines stationären oder ambulanten Aufenthalts in einer Gesundheitseinrichtung eingenommen wurden (beispielsweise während einer Attacke), wurden als Begleitmedikation erfasst.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde täglich über das Patiententagebuch erhoben.
- Auswertung:
Die relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019. Die Auswertung war deskriptiv geplant und erfolgte getrennt nach Opioiden und Nicht-Opioiden basierend auf ATC-Codes und Indikation.

Bewertung

Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar. Der pU macht jedoch keine Angaben zu regionalen Unterschieden in der Verfügbarkeit von Schmerzmitteln. Hinsichtlich der Erhebung mittels elektronischem Tagebuch ist auch hier unklar, ob versäumte Einträge nachgeholt werden konnten.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der verringerte Verbrauch von Schmerzmitteln ist per se nicht patientenrelevant. Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die eine Validität als Surrogat belegen. Da Schmerzen in der ENVISION-Studie ebenfalls patientenberichtet erhoben wurden, bietet dieser Endpunkt keine zusätzlichen Erkenntnisse. Die Erhebungen werden daher lediglich als Begleitmedikation dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ENVISION wurde der EQ-5D-5L eingesetzt. Der Fragebogen beinhaltet fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine visuelle Analogskala (VAS) sowie einen Gesamtnutzwert.

Die EQ-5D-VAS erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala. Die Extreme sind „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und „denkbar schlechtester Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Befragten markieren eine Stelle auf der Skala, die ihren Gesundheitszustand wiedergibt, und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.

Eine Auswertung war laut SAP als Gruppenunterschied in den mittleren Veränderungen der Behandlungsgruppen vorgesehen. Responderanalysen mit klinischen Relevanzschwellen waren nicht geplant und wurden nicht vorgelegt.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde zu Screening-Visite, Monat 3 und 6 sowie bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende erhoben.
- Auswertung:
Die relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet.

Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden legte der pU nicht vor.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PGI-C (Patient Global Impression of Change) ist eine Frage, in der anhand einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Beginn der Studie beantwortet wird.

Die Auswertung war deskriptiv als Anzahl und Anteil der Studienteilnehmenden in den Kategorien „verbessert“ und „nicht verändert oder verschlechtert“ vorgesehen. Ein Gruppenvergleich war für die jeweiligen Anteile in der Kategorie „verbessert“ geplant. Als „verbessert“ galten Personen, die sich als „sehr viel besser“, „viel besser“ und „ein bisschen besser“ einstufen. Die Kategorien „verschlechtert“ wurden analog gebildet. „Keine Veränderung“ hatte lediglich eine Merkmalsausprägung.

In Modul 4 des Dossiers stellt der pU zudem post hoc einen Gruppenvergleich für die Kategorie „sehr viel besser“ dar.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde einmalig zu Monat 6 erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar. Jedoch ist nicht begründet, warum die Kategorien „keine Veränderung“ und „Verschlechterung“ nicht getrennt in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem ist nicht begründet, warum lediglich ein Gruppenvergleich für den Anteil der Studienteilnehmenden mit Verbesserungen geplant war.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands einschließlich Veränderungen wird als patientenrelevant erachtet. Die vom pU zusammengelegten Kategorien „nicht verändert oder verschlechtert“ unterscheiden sich jedoch in ihrer Bedeutung für die Erkrankten, sodass diese Darstellung mit Einschränkungen belegt ist. Für eine ausgewogene Darstellung wäre zudem auch eine Auswertung für die Kategorie der Menschen mit Verschlechterungen relevant gewesen.

Validität

In der Forschung wird die Erfassung von Veränderungen über PGI-C kritisch diskutiert:

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Dies scheint jedoch nicht möglich zu sein. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Auch sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias [18,20,25,26]. Diese Faktoren scheinen relevant für die vorliegende Erhebung zu sein, bei der für einen 6-monatigen Zeitraum im variablen Erkrankungsbild der AHP eine Einschätzung getroffen wird. Da jedoch ein doppelblindes Studiendesign vorliegt und davon ausgegangen wird, dass die Verzerrungen in beiden Studienarmen gleichermaßen aufgetreten sind, wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die *Post-hoc*-Auswertung für die Kategorie „sehr viel besser“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund des fehlenden zusätzlichen Erkenntnisgewinns gegenüber der vorgesehenen Auswertung jedoch nicht dargestellt.

ALA-Konzentration im Urin

Der Endpunkt „ALA-Konzentration im Urin“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund mangelnder Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Konzentration von Aminolävulinsäure (ALA) im Urin wurde in einem zentralen Labor ausgewertet. Der Wert wurde auf den Kreatinin-Spiegel im Urin normalisiert. Laut Studienprotokoll wurde der gesamte Prozess in einem Labormanual standardisiert, welches jedoch nicht eingereicht wurde. Im Studienbericht findet sich die Angabe, dass der ALA-Wert mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) bestimmt wurde.

Das klinische Studienpersonal und die Studienteilnehmenden hatten keinen Zugang zu dem Messergebnis, um eine Entblindung zu verhindern.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde zu jeder Studienvisite (Screening, Baseline, Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6 und bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende) erhoben.
- Auswertung:
Die relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Laborparameter „ALA-Konzentration“ bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten ab und ist daher per se nicht patientenrelevant. Der pU hat zudem keine Nachweise zur Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität oder Lebensqualität eingereicht, sodass der Endpunkt nicht relevant für die Nutzenbewertung ist.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

PBG-Konzentration im Urin

Der Endpunkt „PBG-Konzentration im Urin“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund mangelnder Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Die Konzentration von Porphobilinogen (PBG) im Urin wurde in einem zentralen Labor ausgewertet. Der Wert wurde auf den Kreatinin-Spiegel im Urin normalisiert. Laut Studienprotokoll wurde der gesamte Prozess in einem Labormanual standardisiert, welches jedoch nicht eingereicht wurde. Im Studienbericht findet sich die Angabe, dass der PBG-Wert mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) bestimmt wurde.

Das klinische Studienpersonal und die Studienteilnehmenden hatten keinen Zugang zu dem Messergebnis, um eine Entblindung zu verhindern.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde zu jeder Studiervisite (Screening, Baseline, Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6 und bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende) erhoben.
- Auswertung:
Die relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Laborparameter „PBG-Konzentration“ bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten ab und ist daher per se nicht patientenrelevant. Der pU hat zudem keine Nachweise

zur Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität oder Lebensqualität eingereicht, sodass der Endpunkt nicht relevant für die Nutzenbewertung ist.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität mittels SF-12

Der Endpunkt „SF-12“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der SF-12 (Short Form 12) dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und beinhaltet damit nur 12 der 36 Items, umspannt aber trotzdem (mit jeweils einem oder zwei Einzelitems) das komplette Feld der 8 Subskalen und der beiden Domänen „Physical Health“ und „Mental Health“.

Der SF-12 besteht aus den folgenden Domänen:

- Physische Domäne
 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item)
 - Physische Funktionsfähigkeit (2 Items)
 - Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
 - Körperliche Schmerzen (1 Item)
 - Vitalität (1 Item)
- Psychische Domäne
 - Mentale Gesundheit (2 Items)
 - Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
 - Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item)

Wie auch beim SF-36 existiert eine zweite Version des SF-12, in der im Unterschied zu Version 1 bei allen Fragen 3- bis 5-Punkt-Likert-Skalen vorgegeben sind.

In der ENVISION-Studie kam die aktuelle Version des Fragebogens SF-12v2 zum Einsatz. Zum SF-12v2 existiert ein Manual, welches vom pU nicht vorgelegt wurde.

Es existieren zwei Möglichkeiten die Ergebnisse des SF-12 darzustellen:

- Als normbasierte T-Scores, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht, und
- als Summenwerte für physische Gesundheit (PCS, Physical Component Summary) und psychische Gesundheit (MCS, Mental Component Summary). PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet. Im Gegensatz zu den T-Scores sind die Werte jedoch nicht auf eine Referenzpopulation normiert.

In der ENVISION-Studie war lediglich eine Auswertung der PCS geplant. Diese wurde als Veränderung in der PCS des SF-12 von Baseline zum Mittelwert nach 6 Monaten ausgewertet.

Im Studienbericht werden auch mittlere Veränderungen in der MCS für Patientinnen und Patienten mit AIP und AHP nach 6 Monaten dargestellt. Weiterhin wurde die Veränderung nach 6 Monaten aller Einzelkomponenten des SF-12 dargestellt.

Der pU referenziert im Studienbericht auf eine patientenindividuelle MID (Minimal Important Difference) von 2 bis 5 bei der Interpretation der Ergebnisse aus der Analyse von Gruppenunterschieden [11,13,29,32]. Jedoch wurden zu der vom pU vorgeschlagenen MID keine passenden Responderanalysen vorgelegt.

In Modul 4 des Dossiers stellt der pU zudem Hedges' g dar.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde zur Screening-Visite, Monat 3 und 6 sowie bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende erhoben.
- Auswertung:
Die für die Nutzenbewertung relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch ist unklar, warum lediglich die Auswertung der PCS und nicht des gesamten SF-12 *a priori* geplant war.

Hinsichtlich der Beurteilung der klinischen Relevanz sind die vom pU vorgelegten Analysen auf Basis von Gruppenunterschieden nicht geeignet, individuelle Responderschwellen anzuwenden. Eine validierte Irrelevanzschwelle zur Beurteilung des Gruppenunterschieds liegt nicht vor. Stattdessen wären Responderanalysen unter Verwendung einer MID möglich.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Erfassung der Lebensqualität mithilfe des SF-12 wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Der SF-12 wurde im Jahr 1996 entwickelt und steht aktuell in der überarbeiteten Version v2 zur Verfügung. Die Entwicklung auf Basis des SF-36 basiert auf einem Regressionsanalyseverfahren, um die 12 Items aus dem SF-36 auszuwählen [34].

Die interne Konsistenz des SF-12 ist mit einem Cronbach's α von 0,82 (PCS-Skala) und 0,75 (MCS-Skala) angegeben [21,22]. Die Test-Retest-Reliabilität (2 Wochen Abstand) lag in einer Untersuchung aus den USA und Vereinigtes Königreich bei $r = 0,89$ für die PCS- und $r = 0,76$ für die MCS-Skala [34]. Die Kriteriumsvalidität lag für die PCS-Skala bei $r = 0,95$ und für die MCS-Skala bei $r = 0,96$. Diese Ergebnisse wurden in der allgemeinen Bevölkerung von 9 europäischen Ländern (Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden und Vereinigtes Königreich) überprüft: Korrelationen zwischen den PCS-Skalen (SF-12 und SF-36: $r = 0,94-0,96$) und zwischen den MCS-Skalen (SF-12 und SF-36: $r = 0,94-0,96$) [15]. In einer Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis

konnte die Kriteriumsvalidität zwischen SF-12 und SF-36 (PCS- und MCS-Skala) ($r = 0,92-0,96$) bestätigt werden [16].

Das Instrument scheint hinreichend reliabel und valide, auch wenn der SF-12 bisher weniger gut untersucht scheint als der SF-36. Nach Einschätzung von Busija et al. [7] sind die Angaben nicht zweifelsohne auf den SF-36 zu übertragen. Eine Validierung für Personen mit AHP liegt nicht vor. Es fehlen Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante Unterschiede.

PPEQ

Der Endpunkt „PPEQ“ wird aufgrund fehlender Validität in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PPEQ (Porphyria Patient Experience Questionnaire) wurde vom pU für die ENVISION-Studie entwickelt, um den Einfluss der AHP-Behandlung auf die Alltagsaktivität zu erheben.

Der Fragebogen beinhaltet insgesamt 8 Fragen. Davon erfragen fünf die Veränderung von unterschiedlichen Aspekten des alltäglichen Lebens (Reisen von mehr als einem Tag, Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Planung von zukünftigen Ereignissen, Haushaltsaktivitäten, moderate sportliche Aktivität) zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens im Vergleich zu Studienbeginn. Auf diese fünf Fragen können die Befragten mit „viel besser“, „geringfügig besser“, „keine Veränderung“, „geringfügig schlechter“, „viel schlechter“ und „nicht anwendbar“ antworten. Weitere zwei Fragen untersuchen „Convenience“ und Gesamtzufriedenheit der aktuellen Therapie im Vergleich zur vorangegangenen Therapie vor Studienbeginn. Für diese Fragen bestand nicht die Antwortoption „nicht anwendbar“, aber alle restlichen Optionen.

Mit dem letzten Item wird erfragt, wie häufig die Studienteilnehmenden in den letzten 4 Wochen den Eindruck hatten, dass die Studienbehandlung ihnen eine Rückkehr in ein normaleres Leben ermöglicht hat. Auf diese Frage kann mit „immer“, „meistens“, „manchmal“, „kaum“ und „niemals“ geantwortet werden.

Zur Ergebnisdarstellung wird im Studienbericht deskriptiv der Anteil der Personen pro Studienarm in jeder Antwortkategorie präsentiert. In Modul 4 des Dossiers [1] stellt der pU zudem *post hoc* einen Gruppenvergleich für den Anteil der Personen dar, die „viel besser“ bei Fragen über Funktionsauswirkungen und Aktivitäten des alltäglichen Lebens, „viel besser“ bei der Zufriedenheit mit der Behandlung, und „immer“ bei der Rückkehr in ein normaleres Leben angaben.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde einmalig zu Monat 6 erhoben.
- Auswertung:
Die für die Nutzenbewertung relevante Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die über den PPEQ erfassten Auswirkungen auf Aktivitäten des alltäglichen Lebens werden als patientenrelevant erachtet. Therapiezufriedenheit und -akzeptanz sind hingegen keine per se patientenrelevante Endpunkte.

Validität

Im *Patient Symptom and Experience Report* legt der pU Untersuchungen zur Inhaltsvalidität dar [3]. Es wurde eine qualitative Studie mit AIP-Patientinnen und -Patienten zu Krankheitssymptomen und Auswirkungen der Erkrankung durchgeführt, die unter anderem auch Erkenntnisse für den PPEQ lieferten.

Es wurden keine weiteren Informationen zu den psychometrischen Eigenschaften und klinischen Relevanzschwellen des PPEQ vorgelegt. Es konnten auch keine relevanten Informationen im Rahmen einer orientierenden Recherche identifiziert werden. Damit ist unklar, ob der PPEQ valide Aussagen zum komplexen Konstrukt der Lebensqualität in der Nutzenbewertung zulässt. Die Ergebnisse werden daher nicht herangezogen.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert. Dabei musste nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang mit der verabreichten Behandlung bestehen.

Porphyrie-Attacken wurden separat als Wirksamkeitsendpunkt erfasst (siehe 2.3.2 Morbidität). Sofern jedoch ein UE während einer Attacke auftrat, wurde dies als UE erfasst.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse erfasst, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts führten,
- zu anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Beeinträchtigung führten,
- angeborene Anomalien oder Geburtsfehler waren,
- wichtige medizinische Ereignisse umfassten, die Studienteilnehmende auf andere Weise gefährdeten und ein Eingreifen erforderten, um eines der obigen aufgeführten Ereignisse zu verhindern (z. B. Ereignisse wie allergischer Bronchospasmus, der eine Notfallbehandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause erforderte, Blutdyskrasien, Krämpfe oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit).

UE wurden zudem in die folgenden Kategorien nach Schweregrad eingestuft:

- Mild: asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; kein Eingreifen erforderlich.
- Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention erforderlich; Einschränkung altersgerechter Alltagsaktivitäten (z. B. Essenszubereitung, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Geldverwaltung).
- Schwer: schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben (d. h. Baden, An- und Auskleiden, Selbsternährung, Benutzung der Toilette, Einnahme von Medikamenten, nicht bettlägerig); lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich; Tod im Zusammenhang mit einem UE.

Im Studienprotokoll wurden die folgenden UE von besonderem Interesse festgelegt:

- Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte > 3-fach ULN (Upper Limit of Normal) (oder > 3-fach der Baseline-Messung, wenn die Baseline-Messung > ULN war).
- Lipase oder Amylase > 3-fach ULN (oder > 3-fach der Baseline-Messung, wenn die Baseline-Messung > ULN war).
- Schwere oder schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle mit Recall-Phänomen (Reaktion an der Stelle einer früheren Injektion bei nachfolgenden Injektionen) oder Reaktionen an der Injektionsstelle, die zu einer vorübergehenden oder einem dauerhaften Abbruch des Studienmedikaments führten.
- Anaphylaktische Reaktionen einschließlich systemischer Symptome einer anaphylaktischen Reaktion im Haut- oder Schleimhautgewebe (z. B. generalisierte Nesselsucht, Juckreiz, Angioödem), Atemwegseinschränkungen (z. B. Atemnot, Bronchospasmus, Hypoxie), reduziertem Blutdruck oder assoziierter Symptome (z. B. Synkope, Hypotonie).

UE wurden nach Systemorganklasse und Preferred Term des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifiziert. UE wurden ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Studientag 1) über die gesamte Studiendauer aufgezeichnet. SUE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und über die gesamte Studiendauer erhoben. Für jedes UE wurden Zeitpunkt und Datum des Beginns, Beschreibung des Ereignisses, Schweregrad, Beziehung zum Prüfpräparat, eingeleitete Maßnahmen und Ergebnis (einschließlich Zeitpunkt und Datum bei Abklingen) notiert.

- Erhebungszeitpunkte bis Ende der Behandlungsphase:
Der Endpunkt wurde zu jeder Studienvsiste (Screening, Baseline, Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6 und bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende) erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population für den Datenschnitt vom 31. Januar 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist jedoch unklar.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie ENVISION bis Ende der Behandlungsphase

Studienvisite	B	W2	M1	M2	M3	M4	M5	M6 ¹⁾
Gesamtmortalität ²⁾	x	x	x	x	x	x	x	x
Akute Porphyrrie-Attacken	Täglich ³⁾							
Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF	Täglich ³⁾							
Fatigue mittels Item 3 des BFI	Täglich ³⁾							
Übelkeit mittels NRS	Täglich ³⁾							
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	x				x			x
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C								x
SF-12	x				x			x
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Oder Visite bei vorzeitigem Studienabbruch.

²⁾ Im Rahmen der Sicherheit erfasst.

³⁾ Endpunkt wurde täglich über ein elektronisches Patiententagebuch erfasst (siehe 2.3.2 Morbidität).

Abkürzungen: B: Baseline; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions - Visual Analog Scale; M: Monat; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SF-12: Short Form 12; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

In der Studie ENVISION wurde die Überlegenheit von Givosiran gegenüber Placebo im randomisierten, doppelblinden Studiendesign getestet. Die Fallzahlplanung beruhte auf Überlegungen zum Endpunkt „Jährliche Rate aller Porphyrrie-Attacken“.

Der SAP wurde am 13. Februar 2019 und damit nach Zeitpunkt des Datenschnitts am 31. Januar 2019 finalisiert. In den statistischen Outputs wird jedoch der 27. Februar 2019 als Datenbankschluss angegeben, sodass der finale SAP noch vor Kenntnis der unverblindeten Ergebnisse erstellt wurde.

In Modul 4 des Dossiers [1] legt der pU zudem neue Analysen vor (siehe unten).

Analysepopulationen

Es wurden vier relevante Analysepopulationen in der ENVISION-Studie (siehe Tabelle 7) bestimmt. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden detailliert im FAS_{AIP} geplant. Die Analysen im FAS sollten analog durchgeführt werden. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte war im Safety Analysis Set (SAS) geplant. Im „All Givosiran Treated Set“ sollen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die noch laufende, einarmige Extensionsphase ausgewertet werden.

Da für die Nutzenbewertung das Anwendungsgebiet der AHP maßgeblich ist, werden im Folgenden die vorgesehenen und durchgeführten Analysen im FAS fokussiert.

Tabelle 7: Analysepopulationen

Population	Definition
Full Analysis Set (FAS)	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation
AIP im Full Analysis Set (FAS _{AIP})	Alle randomisierten AIP ¹⁾ -Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation
Safety Analysis Set (SAS)	Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation
All Givosiran Treated Set	Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis Givosiran

¹⁾ Mit nachgewiesener Mutation im *HMBS*-Gen.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; HMBS: Hydroxymethylbilan-Synthase.

Interimsanalyse und Signifikanzniveau

Eine Interimsanalyse war vorgesehen, wenn ca. 40 AIP-Patientinnen und -Patienten die Studienvisite zu Monat 3 absolviert hatten. Es war ausschließlich eine Auswertung des Laborparameters ALA-Konzentration vorgesehen. Als zweiseitiges Signifikanzniveau der Interimsanalyse wurde $\alpha = 0,001$ festgelegt, wodurch das Signifikanzniveau der Hauptanalyse zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase auf $\alpha = 0,049$ korrigiert wurde. Die Interimsanalyse wurde durch einen externen Dienstleister durchgeführt. Die Ergebnisse wurden nicht mit Personen geteilt, die an der Studiendurchführung beteiligt waren.

Multiples Testen

Es wurde eine hierarchische Teststrategie für den primären und die sekundären Endpunkte festgelegt. Es wurde keine weitere Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.

Statistische Hypothesen und Teststrategie

Als primäre Analyse war die Auswertung des zusammengesetzten Endpunkts „Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten“ für das FAS_{AIP} vorgesehen. Als Nullhypothese wurde bestimmt, dass kein Unterschied in der jährlichen Attackenrate zwischen dem Givosiran- und dem Placebo-Studienarm besteht.

Die Analyse aller Attackenraten war analog zur primären Analyse mit einer negativen Binomial-Regression vorgesehen. Die Auswertung der Komponenten sollte mit und ohne Zero-Inflation durchgeführt werden. Als fixe Effekte gingen Behandlungsgruppe sowie die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs.

niedrig), ein. Auf den Stratifizierungsfaktor AHP-Typ (AIP vs. alle anderen Typen) wurde aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von Personen ohne AIP verzichtet. Als Offset-Variable wurde die logarithmierte Zeit (in Jahren) jeder/s Studienteilnehmenden während der 6-monatigen Behandlungsphase in das Modell einbezogen. Es war keine Imputation fehlender Daten geplant.

In Modul 4 des Dossiers [1] stellt der pU zusätzlich post hoc das jeweilige Hazard Ratio für die mediane Zeit bis zur ersten Attacke (mittels Cox-Regression) dar.

Die Ergebnisse der NRS zu Schmerzen, Fatigue und Übelkeit sollten als Gruppenunterschied in den AUC aus den Differenzen zwischen jeder Studienwoche und der Baseline-Erhebung sowie als Gruppenunterschied in den mittleren Veränderungen zu Baseline jeweils durch ein ANCOVA-Modell ausgewertet werden. Als fixe Effekte sollten Behandlungsgruppe sowie die zwei Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten eingehen. Die Imputationsregeln für fehlende Werte während der Behandlungsphase ergeben sich aus Wochen mit und ohne Attacken (siehe 2.3.2 Morbidität: Schmerzintensität durch Item 3 des BPI-SF). Im Studienbericht findet sich für den Endpunkt Schmerzen eine Post-hoc-Auswertung mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test, bei dem ebenfalls die zwei Stratifizierungsfaktoren der AIP-Population berücksichtigt wurden.

Eine Auswertung des SF-12 war nur für die PCS vorgesehen. Hier wurde ein Mixed Model Repeated Measures (MMRM) mit Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und den fixen Effekten Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren, Visite (Monat 3 und Monat 6) und Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe festgelegt. Ein analoges Modell war für die Auswertung der EQ-5D-VAS vorgesehen. Für den PGI-C war ein Vergleich der Kategorien „Verbessert“ im Vergleich zur Kategorie „Nicht verändert oder verschlechtert“ mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test zwischen den Behandlungsgruppen geplant.

Die MCS des SF-12 stellt der pU in Modul 4 des Dossiers [1] post hoc dar. Hier wurde ebenfalls das beschriebene MMRM gewählt. Zudem stellt der pU in Modul 4 des Dossiers Hedges' g zu allen Endpunkten dar.

Die Auswertung der Sicherheitsereignisse war deskriptiv vorgesehen. Der pU stellt in Modul 4 des Dossiers [1] zusätzlich Effektschätzer eines Gruppenvergleichs dar.

Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalysen sollten für den primären Endpunkt auch andere Erfassungszeiträume für Attacken ausgewertet werden:

- Analyse der Attacken, unabhängig davon, ob sie am gleichen Tag stattfanden.
- Analyse der Attacken, indem mehrere Attacken innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Kalendertagen als eine Attacke gezählt wurden.

Für Modul 4 des Dossiers wurden diese Sensitivitätsanalysen zudem für den zusammengesetzten Endpunkt im FAS durchgeführt.

Amendments des SAP

Der originale SAP ist auf den 5. Dezember 2017 datiert. Danach erschienen zwei Amendments: am 11. September 2018 und am 13. Februar 2019.

In Amendment 1 des SAP wurde u. a. das Analysemodell für die Auswertung der Veränderung in der PCS des SF-12 von ANCOVA auf MMRM geändert. Die Begründung hierfür war, dass MMRM besser für fehlende Werte kompensiert.

Mit Amendment 2 wurden Analysen für die Extensionsphase geplant sowie Änderungen in der Studiendurchführung aus Protokollamendment 3 umgesetzt. In der Analyse der Attacken wurde die Zero-Inflation in der negativen Binomial-Regression ergänzt. Hinsichtlich der Einzelitems zu Schmerzen, Fatigue und Übelkeit wurde neben der AUC-Auswertung auch eine Auswertung der mittleren Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche eingeführt.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren a priori ausschließlich für den primären Endpunkt vorgesehen. Als Subgruppenmerkmale wurden die folgenden Kriterien bestimmt:

- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< vs. \geq medianes Alter der Gesamtpopulation)
- Abstammung (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region I (Nordamerika [inklusive USA und Kanada] vs. andere [außerhalb von Nordamerika])
- Region II (Europa vs. andere [außerhalb von Europa])
- BMI bei Studienbeginn (< 25 vs. \geq 25)
- Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus (ja vs. nein)
- Vorherige Attackenrate vor der Randomisierung in Abhängigkeit des Hämin-Prophylaxestatus (hoch vs. niedrig)
- Vorherige chronische Verwendung von Opioiden in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein)
- Vorheriges Auftreten chronischer Symptome in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein)

Für Modul 4 des Dossiers [1] führte der pU Subgruppenanalysen mit diesen Merkmalen für die dargestellten Endpunkte mit Interaktionstests durch. Im Ergebnisteil werden statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) berichtet, sofern „... jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind“ [19].

2.5 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

In Tabelle 8 ist das Ergebnis der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene abgebildet. Die Bewertung bezieht sich auf den Zeitraum bis Ende der Behandlungsphase zu Monat 6. Danach schließt sich in der ENVISION-Studie eine einarmige Extensionsphase an, welche jedoch nicht von der folgenden Bewertung umfasst ist.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial der Studie ENVISION während der verblindeten Behandlungsphase

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Studienpersonal	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
ENVISION	Unklar ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Unklar ⁴⁾⁵⁾	Unklar ⁴⁾⁵⁾⁶⁾	Nein	Nein	Unklar

¹⁾ Randomisierungsmethode nicht benannt.

²⁾ Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:

- AIP (mit nachgewiesener Mutation im *HMBS*-Gen):
 - nach der Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und
 - nach der jährlichen Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn:
 - Personen, die vor Studienbeginn eine Hämin-Prophylaxe einnahmen: < 7 vs. ≥ 7 Attacken in den letzten 12 Monaten.
 - Personen, die vor Studienbeginn keine Hämin-Prophylaxe einnahmen: < 12 vs. ≥ 12 Attacken in den letzten 12 Monaten.
- Alle anderen AHP-Typen (HCP, PV, ADP oder jede AHP ohne identifizierte Mutation in einem Porphyrie-verwandten Gen).

³⁾ Zuteilung der Randomisierung erfolgte über ein IRT-System.

⁴⁾ Es sind zahlreiche Kriterien für Therapiemodifikationen, das Aussetzen der Therapie und erweiterte Untersuchungen in Abhängigkeit von Laborparametern beschrieben. Es ist möglich, dass die Verblindung bei Eintreten der Therapiemodifikationen und zusätzlichen Untersuchungen nicht vollständig aufrechterhalten werden konnte. Es ist unklar, wie häufig diese in den Studienarmen auftraten, da der pU lediglich Therapieunterbrechungen aufgrund von UE bis zum Datenschnitt darstellt (siehe Tabelle 12). Im Fließtext des Studienberichts wird berichtet, dass 2 Unterbrechungen in der Behandlungsphase auftraten. Zudem wird beschrieben, dass eine Testperson aus dem Givosiran-Arm aufgrund erhöhter ALT-Werte die Therapie unterbrach und mit einer reduzierten Dosis von 1,25 mg/kg fortsetzte. Ob diese Modifikation während der Behandlungsphase auftrat, ist unklar. Darüber hinaus ist unklar, ob und wie häufig weitere Therapiemodifikationen und erweiterte Untersuchungen umgesetzt wurden.

⁵⁾ Im Studienbericht findet sich die Angabe, dass in einem Studienzentrum bei vier Patientinnen und Patienten insgesamt 17 Mal die Studienintervention unverblindet verabreicht wurde (siehe unten: Protokollverletzungen). Es ist nicht bekannt, in welchen Studienarmen sich diese Studienteilnehmenden befanden.

⁶⁾ Es erfolgte eine Interimsanalyse zu Monat 3. Die Ergebnisse wurden nicht mit Personen geteilt, die an der Studiendurchführung beteiligt waren. Die Ausführungen sind nachvollziehbar.

Abkürzungen: ADP: ALAD-Mangel-Porphyrie; AHP: Akute hepatische Porphyrie; AIP: Akute intermittierende Porphyrie; ALT: Alanin-Aminotransferase; HCP: Hereditäre Koproporphyrinurie; HMBS: Hydroxymethylbilan-Synthase; IRT: Interactive Response Technology; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PV: Porphyria variegata; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ENVISION während der Behandlungsphase

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Gesamtmortalität ¹⁾	Unklar ²⁾³⁾	Ja	Nein	Nein	Gering
Akute Porphyrie-Attacken	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Nein ⁴⁾	Unklar
Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾	Hoch
Fatigue mittels Item 3 des BFI	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾⁶⁾⁸⁾	Hoch
Übelkeit mittels NRS	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾	Hoch
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾	Unklar
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾	Unklar
SF-12	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾¹¹⁾	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Unklar ²⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾¹²⁾	Unklar

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erfasst.

²⁾ Durch Protokollverletzungen wird davon ausgegangen, dass vier Patientinnen und Patienten (und das betreuende klinische Studienpersonal) vollständig entblindet wurden. Inwiefern weitere Studienteilnehmende durch Therapiemodifikationen und erweiterte Untersuchungen aufgrund auffälliger Laborparameter im Zusammenhang mit Givosiran Rückschlüsse auf ihre Therapie ziehen konnten, ist unklar. Es fehlt eine entsprechende Darstellung, wie häufig diese Maßnahmen in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

³⁾ Der Einfluss der unklaren Verblindung wird als gering eingestuft.

⁴⁾ Laut SAP war eine Auswertung aller Wirksamkeitseindpunkte für das FAS vorgesehen. Der Effektschätzer für den Endpunkt „Alle Porphyrie-Attacken“ ist im Studienbericht jedoch ohne Angabe einer Rationale nicht verfügbar. Der pU stellt den Endpunkt *post hoc* in Modul 4 des Dossiers dar.

⁵⁾ Es wurden höhere Raten an Begleitmedikation (siehe Tabelle 13) im Kontrollarm im Studienverlauf festgestellt, u. a. opioide- und nicht-opioide Schmerzmittel.

⁶⁾ Diese Auswertung ist mit Einschränkungen belegt, da der Baseline-Wert jeder/s Studienteilnehmenden ausschließlich aus Tagen ohne Attacken gebildet wurde. Dies bildet nicht die tatsächliche Symptom- und Lebenssituation der Erkrankten vor der Behandlungsphase ab (siehe 2.3.2 Morbidität).

⁷⁾ Es ist unklar, ob die ANCOVA-Modellannahme der Normalverteilung erfüllt war (siehe 3.3 Morbidität).

⁸⁾ Der pU stellt lediglich einen Gruppenvergleich für die Anteile der Personen mit Verbesserungen, nicht aber für Personen mit Verschlechterungen dar.

⁹⁾ Der Anteil an imputierten Werten in der Auswertung ist nicht angegeben (siehe 3.3 Morbidität).

¹⁰⁾ Von 8 Personen aus dem Kontrollarm und 11 Personen aus dem Verumarm lagen keine Angaben vor. Zu den Gründen für die fehlenden Werte findet sich im Studienbericht der Hinweis, dass diese hauptsächlich auf die fehlende Zustimmung des *Institutional Review Boards* bzw. der Ethikkommission zurückzuführen seien. Für welchen Anteil dies zutrifft und zu den Gründen für die übrigen fehlenden Werte werden keine Angaben gemacht.

¹¹⁾ 2 Personen wiesen fehlende Werte im SF-12 auf: 1 Person der Placebogruppe hatte keinen Baseline-Wert und 1 Person der Interventionsgruppe hatte einen fehlenden Wert zum Zeitpunkt Monat 6, jedoch einen Wert zum Zeitpunkt Monat 3, der laut Studienbericht für das MMRM genutzt wurde. Warum die Analysepopulation für die Veränderung in der Interventionsgruppe dennoch mit einer fehlenden Person in den statistischen Outputs aufgeführt wird, ist unklar.

¹²⁾ „Anaphylaktische Reaktion“ wurde erst mit Amendment 1 des Studienprotokolls am 4. Mai 2018 (Studienbeginn: 7. Dezember 2017) als neues UE von besonderem Interesse aufgenommen (siehe Tabelle 3).

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-12: Short Form 12; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Auf den Kontrollarm der Studie ENVISION wurden 46 Personen randomisiert zugeordnet, auf den Interventionsarm 48 (siehe Tabelle 10). Diese Personen bilden sowohl die FAS- als auch die Sicherheitspopulation. Eine Testperson aus dem Givosiran-Arm brach die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle Studienteilnehmenden die Behandlungsphase mit Monat 6 abgeschlossen. Im Interventionsarm waren 47 der 48 Personen in die Extensionsphase übergegangen. Im Kontrollarm nahmen alle 46 Personen an der Extensionsphase teil und begannen eine Behandlung mit Givosiran.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in der Studie ENVISION mit Datenschnitt zu Monat 6

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Randomisierte Patientinnen und Patienten ¹⁾ , n (%)	46 (100,0)	48 (100,0)
Sicherheitspopulation, n (%)	46 (100,0)	48 (100,0)
<i>Studienphasen, n (%)</i>		
Behandlungsphase (Monat 6) abgeschlossen	46 (100,0)	48 (100,0)
Übergang in einarmige Extensionsphase ²⁾	46 (100,0)	47 (97,9)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation während der Behandlungsphase, n (%)	0	1 (2,1)
Aufgrund von UE, n (%)	0	1 (2,1)
Mediane Behandlungsdauer während der Behandlungsphase in Monaten (min; max)	5,5 (5,3; 6,0)	5,5 (2,7; 6,4)
Mediane Beobachtungsdauer während der Behandlungsphase ³⁾	k. A.	k. A.

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten erfüllten die Bedingungen der FAS-Population (siehe Tabelle 7), sodass die FAS-Population der ITT-Population entspricht.

²⁾ In der einarmigen Extensionsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten Givosiran.

³⁾ Da alle Patientinnen und Patienten aus beiden Studienarmen die Behandlungsphase abschlossen und die Studienvisite zu Monat 6 wahrnahmen, wird angenommen, dass die Beobachtungszeiten für die Studienarme gleich sind.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline sind in Tabelle 11 dargestellt. Zwischen den Studienarmen zeigen sich weitestgehend gleichmäßige Verteilungen auch außerhalb der Stratifizierungsmerkmale. Es wurden keine Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen.

Im Median erlitten Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm im Vergleich zum Givosiran-Arm eine Attacke weniger, die in den 6 Monaten vor Screening einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderte. Im Placebo-Arm wurde aufgrund einer Protokollverletzung eine Testperson in die Studie eingeschlossen, die nicht die erforderliche Mindestanzahl von zwei Attacken aufwies. Hinsichtlich anderer Faktoren, die die Krankheitsschwere kennzeichnen, zeigt sich jedoch eine ausgewogene Verteilung zwischen den Studienarmen, beispielsweise hinsichtlich des Gebrauchs einer Hämin-Prophylaxe oder dem Bestehen chronischer Symptome.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie ENVISION

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Alter bei Screening (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	37,4 (10,5) 36,0 (20; 60)	40,1 (12,1) 42,0 (19; 65)
<i>Alterskategorien nach Jahren, n (%)</i> 12 bis < 18 18 bis 64 ≥ 65	0 46 (100) 0	0 47 (97,9) 1 (2,1)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	5 (10,9) 41 (89,1)	5 (10,4) 43 (89,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch andere mehrere	34 (73,9) 7 (15,2) 4 (8,7) 1 (2,2)	39 (81,3) 8 (16,7) 1 (2,1) 0
<i>Region, n (%)</i> Europa Nordamerika Andere	19 (41,3) 18 (39,1) 9 (19,6)	23 (47,9) 16 (33,3) 9 (18,8)
<i>Anzahl der Attacken, die in den 6 Monaten vor Screening einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten¹⁾</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	5,0 (4,6) 3,0 (0 ²⁾ ; 25)	6,2 (5,2) 4,0 (2; 24)
<i>Gebrauch einer Hämin-Prophylaxe vor Studienbeginn, n (%)</i> ja nein	18 (39,1) 28 (60,9)	20 (41,7) 28 (58,3)
<i>Chronische Symptome vor Studienbeginn, n (%)</i> ja ³⁾ nein	26 (56,5) 20 (43,5)	23 (47,9) 25 (52,1)
<i>Chronischer Gebrauch von Opioiden vor Studienbeginn, n (%)</i> ja ⁴⁾ nein	13 (28,3) 33 (71,7)	14 (29,2) 34 (70,8)
<i>Krankheitsdauer</i> Mediane Zeit seit Diagnose in Jahren (min; max) Medianes Alter bei Diagnose in Jahren (min; max)	6,1 (0,1; 38,5) 28,7 (16,9; 51,4)	7,0 (0,2; 43,3) 29,5 (5,0; 58,1)
<i>Stratifikationsfaktoren, n (%)</i> AHP-Typ AIP ⁵⁾ Gebrauch einer Hämin-Prophylaxe vor Studienbeginn ja nein Jährliche Rate der Porphyrurie-Attacken vor Studienbeginn hoch ⁷⁾ niedrig ⁷⁾ Alle anderen AHP-Typen ⁸⁾ HCP PV ADP Keine identifizierte Mutation	43 (93,5) 17 (37,0) 26 (56,5) 20 (43,5) 23 (50,0) 3 (6,5) 0 1 (2,2) 0 2 (4,3)	46 (95,8) ⁶⁾ 20 (41,7) ⁶⁾ 26 (54,2) ⁶⁾ 23 (47,9) ⁶⁾ 23 (47,9) ⁶⁾ 2 (4,2) ⁶⁾ 1 (2,1) 1 (2,1) 0 0

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Medizinische Anamnese nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ⁹⁾¹⁰⁾ , n (%)		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	46 (100)	48 (100)
Porphyrie akut	46 (100)	48 (100)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	40 (87,0)	42 (87,5)
Zentralvenenkatheter	32 (69,6)	35 (72,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (58,7)	25 (52,1)
Eisenüberladung	15 (32,6)	16 (33,3)
Untersuchungen	25 (54,3)	22 (45,8)
Transaminasen erhöht	18 (39,1)	17 (35,4)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (52,2)	32 (66,7)
Periphere Neuropathie	16 (34,8)	20 (41,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (47,8)	23 (47,9)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (39,1)	26 (54,2)
Depression	8 (17,4)	17 (35,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (37,0)	12 (25,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (37,0)	13 (27,1)
Gefäßerkrankungen	15 (32,6)	14 (29,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (30,4)	16 (33,3)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (26,1)	15 (31,3)
Häufige¹⁰⁾ Arzneimittel vor Studienbeginn nach ATC Preferred Term ¹¹⁾ , n (%)		
Andere Hämprodukte	32 (69,6)	30 (62,5)
Hämarginat	15 (32,6)	15 (31,3)
Hämin	15 (32,6)	16 (33,3)
Natürliche Opium-Alkaloide	27 (58,7)	23 (47,9)
Lösungen zur parenteralen Ernährung	14 (30,4)	10 (20,8)
Anilide	13 (28,3)	17 (35,4)
Paracetamol	12 (26,1)	17 (35,4)

¹⁾ Keine Angabe für alle Attacken oder Komponenten verfügbar.

²⁾ Es wurde eine Testperson fälschlicherweise in die Studie eingeschlossen, obwohl sie das Einschlusskriterium der Mindestanzahl von 2 Attacken nicht erfüllte. Die Person wurde in die FAS-Analysen eingeschlossen.

³⁾ Wenn Personen Porphyrie-Symptome zeigten, auch wenn sie nicht täglich oder an den meisten Tagen eine Attacke hatten.

⁴⁾ Wenn Personen aufgrund ihrer Porphyrie Opiode einnahmen, auch wenn sie nicht täglich oder an den meisten Tagen eine Attacke hatten.

⁵⁾ Mit nachgewiesener Mutation im HMBS-Gen.

⁶⁾ Es existieren Unterschiede zwischen den Angaben aus der klinischen Datenbank und des IRT-Systems für den Givosiran-Arm. Laut IRT hatten 45 Personen eine AIP und 3 Personen eine andere AHP-Form. 18 AIP-Patientinnen und -Patienten verwendeten zuvor eine Hämin-Prophylaxe, 27 hingegen nicht. 23 AIP-Patientinnen und -Patienten wurden als hoch, 22 als niedrig in der jährlichen Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn eingestuft. Laut Studienbericht wurden die Angaben aus der klinischen Datenbank für die Stratifizierung verwendet, welche daher in der Tabelle dargestellt sind.

⁷⁾ In Abhängigkeit des Gebrauchs einer Hämin-Prophylaxe in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn:

- Mit Prophylaxe: < 7 (niedrig) vs. ≥ 7 Attacken (hoch).
- Ohne Prophylaxe: < 12 (niedrig) vs. ≥ 12 Attacken (hoch).

⁸⁾ Keine weitere Stratifizierung für HCP, PV, ADP und keine identifizierte Mutation.

⁹⁾ MedDRA Version 21.0.

¹⁰⁾ > 30 % in einem Studienarm.

¹¹⁾ WHO Drug Dictionary (März 2018).

Abkürzungen: ADP: ALAD-Mangel-Porphyrie; AHP: Akute hepatische Porphyrie; AIP: Akute intermittierende Porphyrie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HCP: Hereditäre Koproporphyrinurie; HMBS: Hydroxymethylbilan-Synthase; IRT: Interactive Response Technology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SD: Standardabweichung; PV: Porphyria variegata; WHO: World Health Organization.

Exposition mit der Studienmedikation

In Tabelle 12 sind Angaben zur Exposition mit der jeweiligen Studienmedikation dargestellt. Mit Datenschnitt zu Monat 6 war die Behandlungsphase für alle Patientinnen und Patienten abgeschlossen. Die mediane Behandlungsdauer beträgt daher in beiden Studienarmen 5,5 Monate. Alle Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der einarmigen Extensionsphase bereits mit Givosiran behandelt worden. Ihre mediane Exposition betrug 2,4 Monate, welche in etwa der Differenz in der Zeitspanne zwischen Ende der Behandlungsphase und Datenschnitt im Givosiran-Arm (2,1 Monate) entspricht.

Tabelle 12: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ENVISION

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Dauer der Exposition, Monate (min; max)</i>		
Mediane Behandlungsdauer in der Behandlungsphase	5,5 (5,3; 6,0)	5,5 (2,7; 6,4)
Mediane Behandlungsdauer mit Givosiran bis Datenschnitt ¹⁾	2,4 (0,1; 7,9) ²⁾	7,6 (2,7; 13,8) ³⁾
<i>Anzahl verabreichter Givosiran-Dosen bis Datenschnitt</i>		
Mittelwert (SD)	3,3 (2,0) ²⁾	9,1 (2,4) ³⁾
Median (min; max)	3,0 (1; 9) ²⁾	8,5 (3; 15) ³⁾
<i>Dosisanpassungen bis Datenschnitt, n (%)</i>		
Unterbrechung aufgrund von UE ⁴⁾	0 ⁵⁾	4 (8,3) ³⁾
Erhöhung	Unklar ⁴⁾	Unklar ⁴⁾
Reduktion	Unklar ⁴⁾	Unklar ⁴⁾
<i>Givosiran-Dosis während der Extensionsphase¹⁾⁶⁾, n (%)</i>		N = 47
1,25 mg/kg	17 (37,0)	20 (41,7)
2,5 mg/kg	29 (63,0)	27 (56,3)

¹⁾ Nach Abschluss der 6-monatigen Behandlungsphase bestand die Möglichkeit, an der einarmigen Extensionsphase teilzunehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Givosiran erhalten. Aus dem Placebo-Arm gingen alle 46 Testpersonen in die Extensionsphase über, aus dem Givosiran-Arm 47 Personen.

²⁾ Angabe umfasst ausschließlich Zeit in der einarmigen Extensionsphase.

³⁾ Angabe umfasst Zeit in Behandlungsphase (mit Givosiran) und Extensionsphase (mit Givosiran).

⁴⁾ Der pU stellt lediglich Unterbrechungen aufgrund von UE bis zum Datenschnitt dar. Es ist unklar, ob weitere Therapiemodifikationen umgesetzt wurden. Im Fließtext des Studienberichts wird berichtet, dass 2 Unterbrechungen in der Behandlungsphase und 2 Unterbrechungen in der Extensionsphase auftraten. Zudem wird beschrieben, dass eine Person aus dem Givosiran-Arm aufgrund erhöhter ALT-Werte die Therapie unterbrach und mit einer reduzierten Dosis von 1,25 mg/kg fortsetzte.

⁵⁾ Angabe umfasst Zeit in Behandlungsphase (mit Placebo) und Extensionsphase (mit Givosiran).

⁶⁾ Mit Amendment 3 vom 21.09.2018 wurde die Dosis in der offenen, einarmigen Extensionsphase von 2,5 mg/kg auf 1,25 mg/kg geändert. Personen, die vor Amendment 3 in die Extensionsphase eingetreten waren, behielten ihre Dosis von 2,5 mg/kg bei.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; SD: Standardabweichung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Begleitmedikation

Die während der Behandlungsphase verabreichte Begleitmedikation ist in Tabelle 13 abgebildet. Größere Unterschiede zwischen den Studienarmen (Differenz von mindestens 10 %) bestehen hinsichtlich der verabreichten anderen Hämprodukte, natürlichen Opium-Alkaloiden, Lösungen zur parenteralen Ernährung, Elektrolytlösungen, anderen Opioiden sowie Vitamin D und Analoga. Dabei waren höheren Anteile (mit Ausnahme der Vitamin D und Analoga) jeweils für den Kontrollarm zu beobachten.

Ebenfalls hier dargestellt ist die Erhebung der Schmerzmittel aus dem elektronischen Tagebuch (siehe 2.3.2 Morbidität: Schmerzen mittels Analgetika-Verbrauch). Auch in dieser Darstellung sind höhere Anteile für opioide und nicht-opioide Schmerzmittel jeweils für den Kontrollarm festzustellen.

Tabelle 13: Begleitmedikation während der Behandlungsphase der Studie ENVISION

Studie ENVISION	Placebo N = 46 n (%)	Givosiran N = 48 n (%)
Häufige¹⁾ Begleitmedikation nach ATC / Preferred Term²⁾		
Andere Hämprodukte	34 (73,9)	22 (45,8)
Hämin	19 (41,3)	11 (22,9)
Hämarginat	14 (30,4)	13 (27,1)
Natürliche Opium-Alkaloide	32 (69,6)	22 (45,8)
Morphinsulfat	15 (32,6)	7 (14,6)
Anilide	25 (54,3)	26 (54,2)
Paracetamol	22 (47,8)	24 (50,0)
Serotonin-5HT3-Rezeptorantagoniste	20 (43,5)	18 (37,5)
Ondansetron	16 (34,8)	13 (27,1)
Lösungen zur parenteralen Ernährung	16 (34,8)	10 (20,8)
Glucose	16 (34,8)	10 (20,8)
Propionsäure-Derivate	15 (32,6)	13 (27,1)
Ibuprofen	9 (19,6)	11 (22,9)
Benzodiazepin-Derivate	14 (30,4)	16 (33,3)
Andere Analgetika und Antipyretika	12 (26,1)	12 (25,0)
Gabapentin	7 (15,2)	10 (20,8)
Elektrolytlösungen	11 (23,9)	5 (10,4)
Andere Opioide	10 (21,7)	4 (8,3)
Tramadol	10 (21,7)	3 (6,3)
Protonenpumpenhemmer	10 (21,7)	13 (27,1)
Vitamin D und Analoga	6 (13,0)	12 (25,0)
Häufige³⁾ Schmerzmittel⁴⁾		
Opioid	38 (82,6)	32 (66,7)
Morphinsulfat	15 (32,6)	7 (14,6)
Tramadol	10 (21,7)	2 (4,2)
Morphin	8 (17,4)	7 (14,6)
Oxycodon-Hydrochlorid	7 (15,2)	6 (12,5)
Hydromorphon	6 (13,0)	7 (14,6)
Hydromorphon-Hydrochlorid	5 (10,9)	6 (12,5)
Fentanyl	5 (10,9)	1 (2,1)
Nicht-Opioid	34 (73,9)	32 (66,7)
Paracetamol	22 (47,8)	21 (43,8)
Ibuprofen	7 (15,2)	11 (22,9)
Gabapentin	7 (15,2)	9 (18,8)

¹⁾ > 20 % in einem Studienarm.

²⁾ WHO Drug Dictionary (März 2018).

³⁾ > 10 % in einem Studienarm.

⁴⁾ Der Verbrauch von Schmerzmitteln wurde von den Studienteilnehmenden täglich über das elektronische Tagebuch erfasst. Alle weiteren Arzneimittel, einschließlich Analgetika, die während eines stationären oder ambulanten Aufenthalts in einer Gesundheitseinrichtung eingenommen wurden (beispielsweise während einer Attacke), wurden als Begleitmedikation erfasst.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; WHO: World Health Organization.

Protokollverletzungen

Laut Studienbericht traten 19 wesentliche Protokollverletzungen bei 6 Personen auf. Es findet sich keine Darstellung, wie sich diese auf die Studienarme verteilten. Im Studienbericht finden sich lediglich die folgenden Angaben:

- In einem Studienzentrum waren während der 6-monatigen Behandlungsphase bei 4 Personen insgesamt 17 Mal die Spritzen vor Verabreichen des Studienmedikaments nicht mit dem Abdeckstreifen abgeklebt. Nach Bekanntwerden wurde das Studienzentrum nachgeschult.
- Eine Testperson wurde in die Studie eingeschlossen, obwohl sie das Einschlusskriterium der Mindestanzahl von 2 Attacken, die in den 6 Monaten vor Screening einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten, nicht erfüllte.
- Eine Testperson wurde in die Studie eingeschlossen, obwohl sie das Einschlusskriterium der Bereitschaft zur Empfängnisverhütung nicht erfüllte.

Es wird davon ausgegangen, dass es bei den 4 Studienteilnehmenden mit unmaskierten Spritzen zu einer vollständigen Entblindung auch für das Studienpersonal kam. Die übrigen Protokollverletzungen haben keine relevanten Auswirkungen für die Nutzenbewertung.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie ENVISION im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Ereignisse auf.

3.3 Morbidität

Akute Porphyrie-Attacken

In Tabelle 14 werden die Ergebnisse im Endpunkt „Akute Porphyrie-Attacken“ dargestellt. Der pU hatte zur Auswertung Inzidenzdichten und darauf basierende Rate Ratios a priori spezifiziert. Im Studienbericht finden sich diese Effektschätzer lediglich für die Komponenten „Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten“ und „Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten“. Eine Auswertung der Komponenten war nur vorgesehen, sofern mehr als 10 Ereignisse auftraten. Da dies bei Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten, im Givosiran-Arm nicht eintrat, wurde der Effektschätzer für den Studienbericht nicht berechnet. Der Effektschätzer für den Endpunkt „Alle Porphyrie-Attacken“ ist ebenfalls im Studienbericht nicht verfügbar, wobei hierfür keine Rationale angegeben ist. Laut SAP war eine Auswertung aller Wirksamkeitsendpunkte für das FAS vorgesehen. Der pU stellt beide Effektschätzer im Nachberechnungsdokument für Modul 4 post hoc dar.

Hinsichtlich der nachberechneten Hazard Ratios, die der pU für Modul 4 zur Verfügung stellt, fehlen jegliche Angaben zur statistischen Modellierung, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Für den Anteil der Personen mit mindestens einer Attacke wird daher das Relative Risiko ergänzend herangezogen.

Während der 6-monatigen Behandlungsphase traten 317 akute Porphyrie-Attacken bei 40 Personen im Placebo-Arm und 109 bei 30 Personen im Givosiran-Arm auf. Die Anzahl der Attacken unterschied sich zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Givosiran. Die Follow-up-Zeiten betragen 21,2 Personenjahre im Placebo-Arm und 22,4 Personenjahre im

Givosiran-Arm. Hinsichtlich der Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten, zeigte sich im Rate Ratio kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. In der Anzahl der Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten, konnte hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Givosiran beobachtet werden.

Tabelle 14: Akute Porphyrie-Attacken innerhalb der Behandlungsphase, Full Analysis Set¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Alle Porphyrie-Attacken			
Anzahl der Attacken, n	317	109	Rate Ratio ²⁾³⁾⁴⁾ 0,32 [0,22; 0,47]; < 0,001
Personen mit mindestens 1 Ereignis ⁵⁾ , n (%)	40 (87,0) ²⁾	30 (62,5) ²⁾	Relatives Risiko ²⁾⁶⁾⁷⁾ 0,70 [0,55; 0,89]; 0,003
Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten			
Anzahl der Attacken, n	69	50	Rate Ratio ³⁾⁸⁾ 0,57 [0,28; 1,15]; 0,1148 ⁹⁾
Personen mit mindestens 1 Ereignis ⁵⁾ , n (%)	28 (60,9)	15 (31,3)	Relatives Risiko ²⁾⁶⁾⁷⁾ 0,50 [0,31; 0,80]; 0,003
Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten			
Anzahl der Attacken, n	196	37	Rate Ratio ³⁾⁸⁾ 0,16 [0,08; 0,30]; < 0,001 ⁹⁾
Personen mit mindestens 1 Ereignis ⁵⁾ , n (%)	30 (65,2)	15 (31,3)	Relatives Risiko ²⁾⁶⁾⁷⁾ 0,46 [0,30; 0,72]; < 0,001
Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten			
Anzahl der Attacken, n	32	3	Rate Ratio ²⁾³⁾⁴⁾ 0,02 [0,00; 2,77]; 0,118
Personen mit mindestens 1 Ereignis ⁵⁾ , n (%)	3 (6,5)	1 (2,1)	Relatives Risiko ⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 0,30 [0,03; 2,90]; 0,2716

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Angabe aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar.

³⁾ Rate Ratio: Negative Binomial-Regression. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte. Die logarithmierte Zeit (in Jahren) jedes Studienteilnehmenden während der 6-monatigen Behandlungsphase wurde als Offset-Variable in das Modell einbezogen.

⁴⁾ Für die *post hoc* berechneten Rate Ratios fehlt die Information, ob ein Modell mit oder ohne Zero-Inflation verwendet wurde.

⁵⁾ Der pU stellt ein *post hoc* berechnetes Hazard Ratio für die Zeit bis zum 1. Ereignis dar. Da keine Informationen zum Aufbau des Cox-Proportional-Hazard-Modells verfügbar sind, kann dieser Effektschätzer für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

⁶⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁷⁾ Ergänzend dargestellt.

⁸⁾ Angabe für Berechnung ohne Zero-Inflation. Eine Berechnung mit dem ebenfalls *a priori* spezifizierten Modell mit Zero-Inflation ergab einen Effektschätzer im gleichen Ausmaß und gleicher Richtung.

⁹⁾ Der p-Wert ist dem Nachberechnungsdokument entnommen, da er im Studienbericht nicht verfügbar ist. Der Effektschätzer im Nachberechnungsdokument entspricht dem Effektschätzer des Studienberichts.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die Auswertung des zusammengesetzten Endpunkts aus Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten, zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Givosiran. Ebenfalls unterstützt werden die Analysen von den in Modul 4 des Dossiers *post hoc* dargestellten

Sensitivitätsanalysen mit Zählung aller Attacken unabhängig vom Meldezeitraum und mit Zählung aller Attacken mit einer Dauer von mindestens zwei Tagen.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests wurden für die Auswertungen als jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vorgelegt, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten. Da weniger als 3 Attacken auftraten, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten, werden die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nicht betrachtet.

Interaktionstests für alle Porphyrie-Attacken wurden hingegen nicht vorgelegt.

In den präsentierten Analysen ergaben sich Belege für Effektmodifikationen lediglich für die jährliche Rate der Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten, durch das Merkmal „Chronischer Gebrauch von Opioiden vor Studienbeginn“ ($p = 0,014$):

- Rate Ratio für „Nein“ (Givosiran: 14 Attacken bei 34 Personen; Placebo: 158 Attacken bei 33 Personen): 0,08 (95%-KI: [0,04; 0,20]); $p < 0,0001$
vs.
- Rate Ratio für „Ja“ (Givosiran: 23 Attacken bei 14 Personen; Placebo: 38 Attacken bei 13 Personen): 0,56 (95%-KI: [0,14; 2,21]); $p = 0,4051$.

Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF

Patientinnen und Patienten der Studie ENVISION wiesen zu Baseline an attackenfreien Tagen im Mittel einen Schmerzintensitätswert von 3,74 im Kontrollarm und 2,97 im Givosiran-Arm auf. Dieser Wert veränderte sich im Verlauf der 6-monatigen Behandlungsphase in der AUC numerisch stärker im Givosiran-Arm. Die Differenz der AUC-Veränderungen zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Auswertung der mittleren Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (siehe Tabelle 15).

Die Auswertung des Endpunkts war laut SAP mittels dem hier dargestellten ANCOVA-Modell vorgesehen. Im Studienbericht wird berichtet, dass nach Sperrung der Datenbank festgestellt wurde, dass für das FAS_{AIP} die Modellannahme der Normalverteilung nicht erfüllt war (getestet mittels Shapiro-Wilk-Test). Daher wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test für eine erneute Analyse des Endpunkts verwendet. Ob die Modellannahme der Normalverteilung auch für das FAS verletzt war, ist nicht berichtet. Allerdings werden Ergebnisse aus der Auswertung mittels Wilcoxon-Test auch für das FAS berichtet. Hier zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen zwischen den Studienarmen.

Tabelle 15: Veränderungen in der Schmerzintensität¹⁾ während der Behandlungsphase, Full Analysis Set²⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Baseline</i> ³⁾ Mittelwert (SD)	3,74 (2,23)	2,97 (2,30)
Auswertung als AUC		
<i>AUC der Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche</i> LS Mean ⁴⁾ (SEM)	-0,27 (4,46)	-12,06 (4,34)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-11,80 [-24,15; 0,56]; 0,0610	
Auswertung als mittlere Veränderung		
<i>Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen</i> LS Mean ⁴⁾ (SEM)	-0,01 (0,20)	-0,53 (0,19)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-0,52 [-1,07; 0,03]; 0,0634	

¹⁾ Werte zwischen 0 (Schmerzfreiheit) und 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen).

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Gebildet aus Werten von attackenfreien Tagen (siehe 2.3.2 Morbidität: BPI-SF).

⁴⁾ LS Mean (Difference): ANCOVA. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte und Mittelwert der Wochen zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; ANCOVA: Analysis of Covariance; AUC: Area Under the Curve; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für die Schmerzintensität keine Belege für eine Effektmodifikation durch die untersuchten Merkmale.

Fatigue mittels Item 3 des BFI

Zu Baseline wiesen Patientinnen und Patienten der Studie ENVISION an attackenfreien Tagen im Mittel moderate Fatigue-Werte von 4,70 im Kontrollarm und 4,13 im Givosiran-Arm auf. Sowohl die AUC als auch der Mittelwert der Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche veränderten sich im Verlauf der Behandlungsphase numerisch stärker im Givosiran-Arm. In den Differenzen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 16).

Basierend auf dem Shapiro-Wilk-Test war die Modellannahme der Normalverteilung für das FAS_{AIP} für diesen Endpunkt erfüllt. Ergebnisse hinsichtlich der Normalverteilung für das FAS sind nicht berichtet.

Tabelle 16: Veränderungen in der Fatigue¹⁾ während der Behandlungsphase, Full Analysis Set²⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Baseline</i> ³⁾ Mittelwert (SD)	4,70 (2,34)	4,13 (2,58)
Auswertung als AUC		
<i>AUC der Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche</i> LS Mean ⁴⁾ (SEM)	-3,68 (4,46)	-10,46 (4,35)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-6,79 [-19,09; 5,51]; 0,2759	
Auswertung als mittlere Veränderung		
<i>Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen</i> LS Mean ⁴⁾ (SEM)	-0,16 (0,20)	-0,47 (0,19)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-0,31 [-0,86; 0,24]; 0,2590	

¹⁾ Werte zwischen 0 (keine Fatigue) und 10 (schlimmste vorstellbare Fatigue).

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Gebildet aus Werten von attackenfreien Tagen (siehe 2.3.2 Morbidität: BFI).

⁴⁾ LS Mean (Difference): ANCOVA. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte und Mittelwert der Wochen zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; ANCOVA: Analysis of Covariance; AUC: Area Under the Curve; BFI: Brief Fatigue Inventory; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für Fatigue einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Chronischer Gebrauch von Opioiden vor Studienbeginn“ ($p = 0,013$):

- Least Squares (LS) Mean Difference für „Nein“ (Givosiran: N = 34; Placebo: N = 33): 0,10 (95%-KI: [-0,55; 0,74]); $p = 0,7647$
vs.
- LS Mean Difference für „Ja“ (Givosiran: N = 14; Placebo: N = 13): -1,15 (95%-KI: [-2,18; -0,11]); $p = 0,0318$.

Übelkeit mittels NRS

Zu Baseline wiesen die Patientinnen und Patienten mit 1,91 im Kontrollarm bzw. 1,57 im Givosiran-Arm niedrige Werte in der Übelkeit, gemessen mittels NRS, auf. Im Studienverlauf zeigte der Givosiran-Arm numerisch eine Steigerung dieser Werte, der Kontrollarm hingegen eine Senkung. In den Differenzen der AUC und der mittleren Veränderungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 17).

Ähnlich zur Auswertung der Schmerzen (siehe oben) wird auch für diesen Endpunkt berichtet, dass für das FAS_{AIP} der Shapiro-Wilk-Test ergab, dass keine Normalverteilung der Daten vorlag. Es ist nicht berichtet, ob dies auch auf das FAS zutrifft. Im Gegensatz zum Endpunkt „Schmerzen“ wird jedoch keine Auswertung mit einem nicht-parametrischen Verfahren für das FAS präsentiert.

Tabelle 17: Veränderungen in der Übelkeit¹⁾ während der Behandlungsphase, Full Analysis Set²⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Baseline</i> ³⁾ Mittelwert (SD)	1,91 (1,84)	1,57 (1,70)
Auswertung als AUC		
<i>AUC der Veränderungen zwischen Baseline und jeder Studienwoche</i> LS Mean ⁴⁾ (SEM)	-3,00 (3,36)	1,60 (3,27)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	4,59 [-4,66; 13,84]; 0,3266	
Auswertung als mittlere Veränderung		
<i>Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Mittelwert der Wochen</i> LS Mean ⁴⁾ (SEM)	-0,14 (0,15)	0,07 (0,15)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,21 [-0,20; 0,62]; 0,3192	

¹⁾ Werte zwischen 0 (keine Übelkeit) und 10 (schlimmste vorstellbare Übelkeit).

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Gebildet aus Werten von attackenfreien Tagen (siehe 2.3.2 Morbidität: Übelkeit mittels NRS).

⁴⁾ LS Mean (Difference): ANCOVA. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte und Mittelwert der Wochen zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; ANCOVA: Analysis of Covariance; AUC: Area Under the Curve; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; NRS: Numeric Rating Scale; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für die Schmerzintensität keine Belege für eine Effektmodifikation durch die untersuchten Merkmale.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Die Kontrollgruppe wies zu Baseline einen Mittelwert von 64,3 in der EQ-5D-VAS auf, die Interventionsgruppe einen Mittelwert von 62,6. Zu Monat 6 zeigte sich im Interventionsarm numerisch eine Steigerung dieses Werts, im Kontrollarm hingegen eine Reduktion. Diese Veränderungen unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Veränderungen in der EQ-5D-VAS¹⁾ zu Monat 6, Full Analysis Set²⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	64,3 (19,6)	62,6 (22,6)
<i>Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6</i> LS Mean ³⁾ (SEM)	-0,3 (2,7)	5,0 (2,6)
Mittelwertdifferenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	5,3 [-2,2; 12,8]; 0,1615	

¹⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand).

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ LS Mean (Difference): MMRM adjustiert für den Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für die Erhebung der EQ-5D-VAS Belege für eine Effektmodifikation durch die folgenden Merkmale:

- Alter zu Screening (p = 0,030)
 - LS Mean Difference für die Altersgruppe < 38 Jahre (Givosiran: N = 22; Placebo: N = 25): -2,3 (95%-KI: [-11,9; 7,3]); p = 0,6342
vs.
 - LS Mean Difference für die Altersgruppe ≥ 38 Jahre (Givosiran: N = 26; Placebo: N = 21): 13,9 (95%-KI: [2,6; 25,3]); p = 0,0174
- Chronische Symptome vor Studienbeginn (p = 0,041)
 - LS Mean Difference für „Nein“ (Givosiran: N = 25; Placebo: N = 20): 13,4 (95%-KI: [2,7; 24,0]); p = 0,0150
vs.
 - LS Mean Difference für „Ja“ (Givosiran: N = 23; Placebo: N = 26): -2,3 (95%-KI: [-12,8; 8,1]); p = 0,657

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C

Im Studienbericht findet sich die a priori vorgesehene Darstellung in den Kategorien „verbessert“, welche geringe, starke und sehr starke Verbesserungen umfasst, und „nicht verändert oder verschlechtert“, welche keine Veränderungen, geringe, starke bis sehr starke Verschlechterungen umfasst. Von 8 Personen aus dem Kontrollarm und 11 Personen aus dem Givosiran-Arm lagen keine Angaben vor. Zu den Gründen für die fehlenden Werte findet sich im Studienbericht der Hinweis, dass diese hauptsächlich auf die fehlende Zustimmung des *Institutional Review Boards* bzw. der Ethikkommission zurückzuführen seien. Für welchen Anteil dies konkret zutrifft und Gründe für die übrigen fehlenden Werte werden nicht aufgeführt.

Der Gruppenvergleich wurde im Studienbericht anhand eines Odds Ratios berechnet, wobei hierfür keine Rationale angeführt ist. Darauf basierend liegt der Anteil der Personen, die sich als verbessert einschätzten, gegenüber dem Anteil der Personen ohne Veränderungen und mit Verschlechterungen statistisch signifikant höher im Givosiran-Arm (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels PGI-C laut Studienbericht, Full Analysis Set¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Veränderung zu Monat 6 seit Studienbeginn</i>	N = 38	N = 37
Verbessert ²⁾ , n (%)	14 (30,4)	33 (68,8)
Nicht verändert oder verschlechtert, n (%)	24 (52,2)	4 (8,3)
Odds Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	14,1 [4,14; 48,35]; < 0,0001	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Jegliche Verbesserung: „sehr viel besser“, „viel besser“ und „ein bisschen besser“.

³⁾ Odds Ratio: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change.

In Tabelle 20 sind die jeweiligen Anteile in den einzelnen Kategorien sowie ein Relatives Risiko für die Kategorie „verbessert“ gegenüber „alle anderen“ abgebildet. Diese Daten entstammen dem Nachberechnungsdokument für Modul 4. Hier werden Personen mit fehlenden Werten in die Kate-

gorie „alle anderen“ gezählt. Bei dieser konservativeren Betrachtung beträgt das Relative Risiko 2,31 (95%-KI: [1,42; 3,76]).

Tabelle 20: Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels PGI-C laut Nachberechnungsdokument, Full Analysis Set¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Veränderung zu Monat 6 seit Studienbeginn, n (%)		
Fehlend	8 (17,4)	11 (22,9)
Sehr stark verbessert	0	10 (20,8)
Stark verbessert	7 (15,2)	12 (25,0)
Gering verbessert	7 (15,2)	11 (22,9)
Keine Veränderung	16 (34,8)	1 (2,1)
Gering verschlechtert	6 (13,0)	2 (4,2)
Stark verschlechtert	2 (4,2)	0
Sehr stark verschlechtert	0	1 (2,1)
Relative Risiko ²⁾³⁾ [95%-KI]; p-Wert	2,31 [1,42; 3,76]; 0,0002	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Kategorie „verbessert“ gegenüber „alle anderen“. Personen mit fehlenden Werten wurden in die Kategorie „alle anderen“ gezählt.

³⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests sind lediglich für die Post-hoc-Auswertung für die Kategorie „sehr viel besser“ dargestellt, welche nicht relevant für die Nutzenbewertung ist. Es liegen daher keine verwertbaren Subgruppenanalysen vor.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der ENVISION-Studie mit dem Fragebogen SF-12 erfasst. 2 Personen wiesen fehlende Werte im SF-12 auf: Eine Person der Placebogruppe hatte keinen Baseline-Wert und eine Person der Interventionsgruppe hatte einen fehlenden Wert zum Zeitpunkt Monat 6, jedoch einen Wert zum Zeitpunkt Monat 3, der laut Studienbericht für das MMRM genutzt wurde. Warum die Analysepopulation für die Veränderung in der Interventionsgruppe dennoch mit einer fehlenden Person in den statistischen Outputs aufgeführt wird, ist unklar.

Die Veränderungen von Baseline zu Monat 6 waren in der PCS statistisch signifikant stärker im Givosiran- als im Placebo-Arm (siehe Tabelle 21). Hedges' g überschreitet jedoch nicht die Irrelevanzschwelle von |0,2|.

Zwar wurde auch die MCS des SF-12 in der Studie ENVISION erhoben, jedoch war keine Auswertung vorgesehen. Die Ergebnisse wurden deskriptiv im Studienbericht präsentiert und *post hoc* für Modul 4 ausgewertet. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 zwischen den Studienarmen beobachtet.

Tabelle 21: Veränderungen in den Component Summaries des SF-12; Full Analysis Set¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Physical Component Summary²⁾		
Baseline Mittelwert (SD)	N = 45 38,10 (9,82)	N = 48 39,47 (9,83)
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 LS Mean (SEM)	N = 45 1,46 (1,19)	N = 47 ³⁾ 5,15 (1,16)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI], p-Wert	3,69 [0,41; 6,96]; 0,0280	
Hedges' g ⁵⁾ [95%-KI]	0,46 [0,05; 0,88]	
Mental Component Summary²⁾		
Baseline Mittelwert (SD)	N = 45 41,75 (10,29)	N = 48 39,90 (8,30)
Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 LS Mean (SEM) ⁵⁾	N = 45 0,89 (1,36)	N = 47 ³⁾ 3,32 (1,32)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾⁵⁾ [95%-KI], p-Wert	2,43 [-1,31; 6,17]; 0,1998	

¹⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität).

³⁾ Laut Studienbericht fehlte für eine Person im Interventionsarm der Wert zu Monat 6 und wurde im MMRM durch Monat 3 ersetzt. In den statistischen Outputs wird die Analysepopulation mit einer fehlenden Person aufgeführt.

⁴⁾ LS Mean (Difference): MMRM adjustiert für den Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte.

⁵⁾ Angaben aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean; SF-12: Short Form 12.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für die PCS einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal

- BMI zu Baseline ($p = 0,032$)
 - LS Mean Difference für BMI < 25 (Givosiran: N = 27; Placebo: N = 25):
0,63 (95%-KI: [-3,86; 5,12]); $p = 0,7799$
 - vs.
 - LS Mean Difference für BMI ≥ 25 (Givosiran: N = 20; Placebo: N = 20):
7,80 (95%-KI: [3,01; 12,58]); $p = 0,0022$

Für die MCS zeigten sich Belege einer Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale

- Alter zu Screening ($p = 0,041$)
 - LS Mean Difference für die Altersgruppe < 38 Jahre (Givosiran: N = 21; Placebo: N = 25):
-1,97 (95%-KI: [-7,71; 3,76]); $p = 0,4919$
 - vs.
 - LS Mean Difference für die Altersgruppe ≥ 38 Jahre (Givosiran: N = 26; Placebo: N = 20):
5,51 (95%-KI: [0,47; 10,54]); $p = 0,0329$
- Chronische Symptome vor Studienbeginn ($p = 0,021$)
 - LS Mean Difference für „Nein“ (Givosiran: N = 25; Placebo: N = 20):
6,29 (95%-KI: [1,25; 11,33]); $p = 0,0157$
 - vs.
 - LS Mean Difference für „Ja“ (Givosiran: N = 22; Placebo: N = 25):
-1,99 (95%-KI: [-7,62; 3,64]); $p = 0,4808$

3.5 Sicherheit

An die 6-monatige, doppelblinde Behandlungsphase schloss sich eine einarmige Extensionsphase (ab Monat 6 bis maximal Monat 29) an. In dieser Extensionsphase erhalten alle Patientinnen und Patienten Givosiran. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten bereits alle 46 Studienteilnehmende der Kontrollgruppe in die unkontrollierte Extensionsphase gewechselt und mindestens eine Dosis Givosiran erhalten. Da zu diesem Zeitpunkt die Daten unkontrolliert sind und die Expositionszeiten in der Extensionsphase nur sehr kurz sind (ca. 2 Monate, vgl. Tabelle 12), werden in der Nutzenbewertung nur die Ergebnisse zur Sicherheit während der kontrollierten Behandlungsphase dargestellt.

Mit Datenschnitt zu Monat 6 war die Behandlungsphase für alle Personen abgeschlossen. UE wurden ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments gezählt, SUE hingegen bereits ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.

Aus der zusammenfassenden Darstellung der UE (siehe Tabelle 22) geht hervor, dass numerisch mehr UE im Interventions- als im Kontrollarm auftraten. Es traten im Interventionsarm 3 schwere Ereignisse mehr als im Kontrollarm auf. Ebenso traten 6 SUE mehr unter Givosiran als unter Placebo auf. Die Unterschiede waren jeweils statistisch nicht signifikant. Es führte im Interventionsarm ein UE zum Abbruch der Studie/Studienmedikation.

Tabelle 22: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Safety Set¹⁾

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	Placebo N = 46	Givosiran N = 48	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
UE	37 (80,4)	43 (89,6)	.. ²⁾
Schwere ³⁾ UE	5 (10,9)	8 (16,7)	1,41 [0,51; 3,94]; 0,507 ⁴⁾
SUE	4 (8,7)	10 (20,8)	2,23 [0,79; 6,29]; 0,115 ⁴⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	1 (2,1)	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studie führte	0	1 (2,1) ⁵⁾	n. b.

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

³⁾ Umfasst UE mit Schweregrad "schwer" und fehlender Angabe des Schweregrads.

⁴⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angaben aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar.

⁵⁾ Abweichende Angaben in Modul 4 des Dossiers: Es wird angegeben, dass keine Person aufgrund von UE die Studie abbrach.

Abkürzungen: n. b.: nicht berechenbar; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

Am häufigsten traten UE aus den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen auf. Größere Unterschiede ($\geq 10\%$ in einem Arm) zwischen den Gruppen traten in der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ einschließlich des Preferred Terms „Fieber“ sowie in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit Preferred Term „Chronische Nierenerkrankung“ auf und im Preferred Term „Übelkeit“. Mit Ausnahme des Preferred Terms „Fieber“ traten dabei jeweils mehr Ereignisse im Givosiran-Arm auf (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Personen mit UE während der Behandlungsphase mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm, Safety Set¹⁾

MedDRA ²⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (45,7)	21 (43,8)
Harnwegsinfektion	6 (13,0)	3 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (41,3)	20 (41,7)
Übelkeit	5 (10,9)	13 (27,1)
Erbrechen	5 (10,9)	2 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (34,8)	14 (29,2)
Kopfschmerzen	7 (15,2)	6 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (30,4)	21 (43,8)
Fieber	6 (13,0)	1 (2,1)
Ermüdung	2 (4,3)	5 (10,4)
Reaktion an der Injektionsstelle	0	8 (16,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (21,7)	10 (20,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (17,4)	10 (20,8)
Untersuchungen	8 (17,4)	7 (14,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (15,2)	5 (10,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (15,2)	4 (8,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (10,9)	3 (6,3)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (8,7)	6 (12,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (6,5)	6 (12,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (4,3)	7 (14,6)
Chronische Nierenerkrankung	0	5 (10,4)

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ MedDRA Version 21.0.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwere unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 24 sind schwere UE dargestellt, die bei Patientinnen und Patienten während der verblindeten Behandlungsphase aufgetreten sind. Bei 5 Personen aus dem Kontrollarm traten insgesamt 6 schwere Ereignisse auf. Im Givosiran-Arm waren 8 Personen von 14 schweren Ereignissen betroffen.

Tabelle 24: Personen mit schweren¹⁾ UE während der Behandlungsphase, Safety Set²⁾

MedDRA ³⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Jegliches Ereignis	5 (10,9)	8 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (4,3)	0
Verbrennungen zweiten Grades	1 (2,2)	0
Kreuzbeinfraktur	1 (2,2)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,2)	2 (4,2)
Clostridium difficile-Infektion	0	1 (2,1)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (2,2)	2 (4,2)
Septischer Schock	1 (2,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,2)	1 (2,1)
Asthenie	0	1 (2,1)
Fieber	1 (2,2)	0
Untersuchungen	1 (2,2)	1 (2,1)
Kreatinin im Blut erhöht	0	1 (2,1)
Blutharnstoff erhöht	0	1 (2,1)
Harnsäure im Blut erhöht	0	1 (2,1)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0	1 (2,1)
Lipase erhöht	1 (2,2)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (2,1)
Übelkeit	0	1 (2,1)
Erbrechen	0	1 (2,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (2,1)
Chronische Nierenerkrankung	0	1 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (2,1)
Eisenüberschuss	0	1 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (2,1)
Kopfschmerzen	0	1 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (2,1)
Asthma	0	1 (2,1)

¹⁾ Umfasst UE mit Schweregrad "schwer" und fehlender Angabe des Schweregrads.

²⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

³⁾ MedDRA Version 21.0.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 25 sind SUE während der verblindeten Behandlungsphase dargestellt. Es traten 7 SUE bei 4 Personen aus dem Kontrollarm und 10 SUE bei 10 Personen aus dem Interventionsarm auf. Bei 3 Personen aus dem Kontrollarm entfielen die Ereignisse auf die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, im Interventionsarm waren 2 Personen von Ereignissen aus dieser Systemorganklasse betroffen.

Tabelle 25: Personen mit SUE während der Behandlungsphase, Safety Set¹⁾

MedDRA ²⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Jegliches Ereignis	4 (8,7)	10 (20,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (6,5)	2 (4,2)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	2 (4,3)	1 (2,1)
Harnwegsinfektion durch Escherichia	1 (2,2)	0
Sepsis	1 (2,2)	0
Septischer Schock	1 (2,2)	0
Gastroenteritis	0	1 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,2)	1 (2,1)
Fieber	1 (2,2)	1 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,2)	0
Kreuzbeinfraktur	1 (2,2)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	2 (4,2)
Chronische Nierenerkrankung	0	2 (4,2)
Untersuchungen	0	1 (2,1)
Leberfunktionstest anomal	0	1 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (2,1)
Hypoglykämie	0	1 (2,1)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (2,1)
Endogene Depression	0	1 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (2,1)
Asthma	0	1 (2,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	1 (2,1)
Schmerzbehandlung	0	1 (2,1)

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

²⁾ MedDRA Version 21.0.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie/Studienmedikation führte

Während der Behandlungsphase führte im Givosiran-Arm jeweils ein UE der Systemorganklasse „Untersuchungen“ mit dem Preferred Term „Leberfunktionstest anomal“ zum Abbruch der Studienmedikation und zum Abbruch der Studie. Im Kontrollarm trat kein UE dieser Kategorien auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll waren als UE von besonderem Interesse „Erhöhung der ALT-Werte“, „Erhöhung der Lipase oder Amylase“, „Reaktionen an der Injektionsstelle“ und „Anaphylaktische Reaktionen“ festgelegt (siehe 2.3.4 Sicherheit).

Hinsichtlich der „Erhöhung der ALT-Werte“ wurden Ereignisse bei 5 Personen im Interventionsarm beobachtet. „Erhöhung der Lipase“ wurde bei 2 Personen aus dem Kontrollarm festgestellt. Es traten keine anaphylaktischen Reaktionen und keine schweren oder schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle auf (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Personen mit UE von besonderem Interesse während der Behandlungsphase, Safety Set¹⁾

MedDRA ²⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase	0	5 (10,4)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	3 (6,3)
Leberenzym erhöht	0	1 (2,1)
Leberfunktionstest anomal	0	1 (2,1)
Erhöhungen der Lipase oder Amylase	2 (4,3)	0
Lipase erhöht	2 (4,3)	0
Reaktionen an der Injektionsstelle³⁾	0	0
Anaphylaktische Reaktionen	0	0

³⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation.

⁴⁾ MedDRA Version 21.0.

⁵⁾ Angaben aus dem Fließtext des Studienberichts, da in den statistischen Outputs nicht verfügbar.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für keine der Sicherheitskategorien Belege für eine Effektmodifikation durch die untersuchten Merkmale.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Givosiran

Gemäß Fachinformation ist Givosiran indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Die Fachinformation sieht die subkutane Injektion einmal monatlich durch eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung einer Porphyrie vor. Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis wird mit 2,5 mg/kg Körpergewicht angegeben [2].

Die vorliegende Studie ENVISION rekrutierte Studienteilnehmende ab 12 Jahren, wobei jedoch keine Person unter 19 Jahren tatsächlich in die Studie eingeschlossen wurde. Daher liegen lediglich für die erwachsene Zulassungspopulation Daten vor. Die Studienteilnahme war darüber hinaus eingeschränkt auf Personen, die zwei Porphyrie-Attacken (verbunden mit Krankenhausaufenthalt, Notfallbehandlung oder Behandlung mit Hämin i. v. zu Hause) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Studienteilnahme erlitten. Es ist unklar, inwiefern diese Einschränkung repräsentativ für die Zulassungspopulation aller AHP-Erkrankten ist. Nur in begrenztem Umfang liefert die Studie zudem Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patientinnen und Patienten mit den AHP-Subtypen Hereditäre Koproporphyrinurie (HCP), Porphyria variegata (PV) und ALAD-Mangel-Porphyrinurie (ADP) (siehe 4.2 Design und Methodik der Studie ENVISION).

An der ENVISION-Studie nahmen auch Patientinnen und Patienten aus Deutschland teil, wobei die Anzahl aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich ist. Die Ergebnisse erscheinen jedoch grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.2 Design und Methodik der Studie ENVISION

Bei der Studie ENVISION handelt es sich um eine multizentrische, multinationale und doppelblinde Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran gegenüber einer Therapie mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit AHP untersucht. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Auswertung des zusammengesetzten Endpunkts „Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten“ für das FAS_{AIP} festgelegt.

Die Studie gliederte sich in eine Screening-, Behandlungs- und Extensionsphase. Eingereicht wurden Studienunterlagen mit Datenschnitt zu Studienmonat 6. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Studienteilnehmenden die Behandlungsphase abgeschlossen. Daran schließt sich eine bis zu 29-monatige, unkontrollierte Extensionsphase an, in der alle Studienteilnehmenden mit Givosiran (2,5 bzw. 1,25 mg/kg) therapiert werden.

Die Studie ENVISION rekrutierte AHP-erkrankte Patientinnen und Patienten mit einer dokumentierten Diagnose einer AIP, HCP, PV oder ADP auf Grundlage klinischer Merkmale (z. B. akute Anfälle von Bauch-, Rücken-, Brust-, Extremitäten- und/oder Gliederschmerzen), mindestens einem biochemischen Befund, der mit AHP assoziiert ist, sowie optionalem genetischem Nachweis einer Mutation in einem Porphyrie-verwandten Gen. Mit 94 % im Kontrollarm und 96 % im Interventionsarm wies der Großteil der Studienpopulation eine AIP auf. Lediglich 3 bzw. 2 Personen mit einer anderen AHP-Form im Kontroll- bzw. Interventionsarm nahmen an der Studie teil. Patientinnen und Patienten mit einer eingeschränkten Nieren- und Leberfunktion waren von der Studienpopulation ausgeschlossen.

Insgesamt wurden von den 94 Studienteilnehmenden 46 Personen zum Kontrollarm und 48 zum Interventionsarm randomisiert. Sowohl das Full Analysis Set als auch das Safety Analysis Set umfassen diese Studienpopulation.

Zu Baseline zeigten sich zwischen den Studienarmen im Wesentlichen gleiche Verteilungen, u. a. hinsichtlich des Gebrauchs einer Hämin-Prophylaxe oder dem Bestehen chronischer Symptome vor Studienbeginn. Lediglich in der Anzahl der Attacken, die in den 6 Monaten vor Studienbeginn im Krankenhaus, in einer Notaufnahme oder durch Hämin zu Hause behandelt werden mussten, zeigte sich im Median ein Unterschied von einer Attacke weniger im Kontrollarm. In Anbetracht des geringen Stichprobenumfangs erscheint dieser Unterschied jedoch nicht ungewöhnlich.

Die Therapie im Interventionsarm entsprach während der Behandlungsphase mit 2,5 mg/kg Givosiran dem empfohlenen Dosierungsschema der Fachinformation [13]. Die Applikation erfolgte als subkutane Injektion in den Bauch, Oberarm oder Oberschenkel und sollte durch eine in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkraft erfolgen. In den Studienunterlagen beziehen sich die Beschreibungen zur Verabreichung detailliert auf die Gabe von Givosiran. Durch das doppelblinde Studiendesign sollte sich die Applikation des Placebos jedoch nicht unterscheiden haben.

Die medianen Expositionszeiten mit der jeweiligen Studienintervention betragen in beiden Studienarmen 5,5 Monate. Während der Behandlungsphase berichteten Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, häufiger die Einnahme von Begleitmedikamenten als Studienteilnehmende im Givosiran-Arm. Darunter fielen neben Hämin auch opioide und nicht-opioide Schmerzmittel. Es ist unklar, welche Gründe für die Einnahme der Begleitmedikation in beiden Studienarmen vorlagen und ob sich diese Gründe zwischen den Studienarmen unterschieden. Bei der Ergebnisinterpretation besonders der subjektiv beeinflussbaren Endpunkte ist jedoch der höhere Anteil an Begleitmedikation im Kontrollarm zu berücksichtigen.

Der pU hat zusätzlich einen *Patient Symptom and Experience Report* [3] eingereicht, welcher im klinischen Entwicklungsprogramm zu Givosiran die Erhebung von Endpunkten beschreibt. Zudem sind eigene Untersuchungen zur Inhaltsvalidität der Instrumente im Erkrankungsbild dargestellt. Der ausführliche, konzeptuelle Umriss und die spezifischen Untersuchungen der Instrumente werden ausdrücklich begrüßt. Sie ermöglichen eine zusätzliche Einschätzung zur Geeignetheit der Instrumente, die andernfalls nicht möglich gewesen wäre.

Die statistische Analyse wurde im SAP dargelegt. Die Wirksamkeitsanalysen werden vorrangig für die AIP-Population der Studie (FAS_{AIP}) beschrieben. Gleichzeitig findet sich im SAP die Aussage, dass alle Wirksamkeitsanalysen ebenfalls für das FAS durchgeführt werden sollten. Für die Nutzenbewertung war dadurch die Nachvollziehbarkeit erschwert, welche Analysen konkret für das FAS *a priori* geplant waren. So ist auch für das FAS nicht berichtet, inwiefern die statistischen Modellannahmen erfüllt waren. Besonders hinsichtlich der Auswertungen zu Schmerzintensität und Übelkeit bestehen hieran jedoch aufgrund der Beschreibungen des Studienberichts zum FAS_{AIP} begründete Zweifel (siehe 4.4 Morbidität).

Der Einfluss verschiedener Patientencharakteristika auf die Studienergebnisse wurde im Dossier in Subgruppenanalysen untersucht. Die gewählten Subgruppen entsprechen den im SAP für den primären Endpunkt definierten Subgruppen. Die vorgelegten Subgruppenanalysen zeigten in der Gesamtschau heterogene Ergebnisse. Sofern statistisch signifikante Interaktionen festgestellt wurden, überlappten stets die Konfidenzintervalle (KI) der Effektschätzer der Subgruppen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt mit unklar bewertet. Maßgeblich hierfür ist die nicht abschließend mögliche Bewertung, inwiefern die Verblindung für alle Studienteilnehmenden aufrechterhalten werden konnte. Da aufgrund auffälliger Laborbefunde, die in vorherigen Studien mit Givosiran identifiziert wurden, Therapieunterbrechungen und -modifikationen sowie erweiterte Untersuchungen (u. a. bildgebende Verfahren) umgesetzt werden konnten, ist es möglich, dass Studienteilnehmende bei Eintreten dieser Faktoren Rückschlüsse auf ihre Therapiezuordnung ziehen konnten. Eine entsprechende Darstellung, wie häufig diese Maßnahmen pro Studienarm eintraten, fehlt. Zudem kam es in Folge mehrfacher Protokollverletzungen in einem Studienzentrum bei 4 Personen zur Entblindung gegenüber der Studienintervention. Diese Aspekte betreffen auch das Verzerrungspotenzial der Endpunkte, mit Ausnahme der Mortalität. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergeben sich aus der fehlenden Angabe zur Methode der Erzeugung der Randomisierungssequenz.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der Studie ENVISION ist keine Person verstorben.

4.4 Morbidität

Zur Bewertung der Wirksamkeit in der Kategorie „Morbidität“ wurden die Endpunkte „Akute Porphyrie-Attacken“, „Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF“, „Fatigue mittels Item 3 des BFI“, „Übelkeit mittels NRS“ sowie die Einschätzungen des allgemeinen Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS und PGI-C herangezogen.

Akute Porphyrie-Attacken

In der Anzahl der Attacken zeigten sich für alle Operationalisierungen des Endpunkts numerische Vorteile für Givosiran. In der Anzahl aller Porphyrie-Attacken sowie der Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten, waren diese Vorteile statistisch signifikant, nicht jedoch für die Anzahl der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten.

Der Endpunkt wurde in Folge des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit unklarem Verzerrungspotenzial bewertet.

Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF, Fatigue mittels Item 3 des BFI und Übelkeit mittels NRS

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in den Auswertungen zu Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit.

Diese Erhebungen sind mit mehreren Einschränkungen verbunden: Zur Erfassung der Schmerzintensität und der Fatigue wurden einzelne Items aus etablierten Instrumenten herausgelöst. Es wird davon ausgegangen, dass durch Einsatz der vollständigen Instrumente ein umfassenderes Bild der Symptomatik möglich gewesen wäre. Zudem liegen keine Untersuchungen zu den Messeigenschaften des Übelkeit-Items vor, welches durch den pU *de novo* entwickelt wurde.

Besonders kritisch wird jedoch die Bildung der Baseline-Werte gesehen, welche ausschließlich aus attackenfreien Tagen berechnet wurden. Da während des Studienverlaufs auch Tage mit Attacken

berücksichtigt wurden, wurde die Möglichkeit für Veränderungen potenziell vergrößert. Dies resultierte für die Nutzenbewertung in einer Bewertung mit hohem Verzerrungspotenzial. Hinsichtlich der Berechnung der Baseline-Werte ergibt sich zudem die Frage, wie Baseline-Werte für Studienteilnehmende ermittelt wurden, die vor Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden. Mit Protokollamendment 1 wurde eine Mindestzahl für Einträge im elektronischem Tagebuch während der Screeningphase eingeführt. Es ist nicht berichtet, wie viele Studienteilnehmende nicht die erforderliche Mindestanzahl an Einträgen aufwiesen. Auch für die Behandlungsphase fehlt die Angabe der Anteile an Werten, die mit anhand der festgelegten Imputationsregeln ersetzt wurden. Daher kann die Vollständigkeit der Analysepopulation in den Auswertungen nicht beurteilt werden.

Die Auswertungen der Schmerzintensität und Übelkeit sind darüber hinaus mit Unsicherheiten hinsichtlich der Erfüllung der ANCOVA-Modellannahme der Normalverteilung belegt. Lediglich für das FAS_{AIP} ist hier jeweils berichtet, dass diese nicht erfüllt war, nicht aber für das FAS. Eine nicht-parametrische Auswertungsmethode im FAS wurde zusätzlich nur für den Endpunkt Schmerzintensität, nicht aber für Übelkeit dargestellt. Dieses Vorgehen ist mit den vorliegenden Informationen nicht nachvollziehbar.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen zwischen den Studienarmen. Der Endpunkt wurde in Folge des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit unklarem Verzerrungspotenzial bewertet.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Givosiran in beiden vom pU gewählten Ergebnisauswertungen.

Der pU stellt im Studienbericht einen Vergleich der Anteile an Personen dar, die sich als verbessert zum Ende der Behandlungsphase einschätzten, gegenüber dem Anteil der Personen, die sich als nicht verändert oder verschlechtert einschätzten. Bei dieser Kategorisierung, die *a priori* festgelegt war, werden Personen mit fehlenden Werten ignoriert. Als Effektschätzer berechnete der pU ein Odds Ratio. Ein Effektschätzer wurde im SAP nicht *a priori* festgelegt. Sowohl die Auswertung als Odds Ratio als auch der Umgang mit fehlenden Werten führt in dieser Darstellung zu einer Überschätzung des Therapieeffekts.

Der pU liefert zusätzlich ein *post hoc* berechnetes Relatives Risiko. In der hier gewählten Kategorisierung werden Personen mit fehlenden Werten in die Kategorie der Personen ohne Veränderungen und Verschlechterungen gezählt. In dieser konservativeren Betrachtung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Givosiran.

Es ist nicht begründet, warum lediglich ein Gruppenvergleich für den Anteil der Studienteilnehmenden mit Verbesserungen, nicht aber für Personen mit Verschlechterungen geplant war. Auch in Modul 4 des Dossiers findet sich keine entsprechende Darstellung. Eine Betrachtung der Anteile an Personen mit Verschlechterungen in der *post hoc* erstellten, detaillierten Darstellung aller Kategorien deutet jedoch daraufhin, dass keine gegenteiligen Ergebnisse für Givosiran aus dieser Auswertung zu erwarten wären.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es zeigten sich bei unklarem Verzerrungspotenzial statistisch signifikante Vorteile für Givosiran gegenüber der Kontrollgruppe in der Anzahl aller Porphyrie-Attacken sowie in der Anzahl der Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten, sowie im PGI-C.

Es zeigten sich bei unklarem Verzerrungspotenzial keine Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Anzahl der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt oder die Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten und dem allgemeinen Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS sowie bei hohem Verzerrungspotenzial in den Auswertungen der Schmerzintensität mittels Item 3 des BPI-SF, Fatigue mittels Item 3 des BFI und Übelkeit mittels NRS.

Bei der Ergebnisinterpretation ist der höhere Anteil an opioiden und nicht-opioiden Schmerzmitteln im Kontrollarm zuungunsten von Givosiran zu beachten. Die Ergebnissicherheit ist insgesamt aufgrund der geringen Studiengröße und bei den Endpunkten Schmerzintensität, Fatigue und Übelkeit aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung eingeschränkt.

4.5 Lebensqualität

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Ergebnisse des SF-12 sowie des PPEQ vor. Da keine Untersuchungen zu den psychometrischen Eigenschaften des PPEQ vorgelegt wurden, konnte dieser Fragebogen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Lebensqualität mittels SF-12

Der SF-12 wurde einschließlich PCS und MCS in der Studie ENVISION erhoben, eine Auswertung war jedoch nur für die PCS vorgesehen. Der pU hat für dieses Vorgehen keine Rationale angegeben. Die MCS wurde jedoch für Modul 4 des Dossiers post hoc ausgewertet, sodass die Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Für den Endpunkt wurde insgesamt ein unklares Verzerrungspotenzial festgestellt.

In der PCS des SF-12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Givosiran gegenüber Placebo. Die klinische Relevanz des Effekts bleibt basierend auf Hedges' g unklar. In der MCS zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Unklar bleibt, warum trotz Festlegung einer Imputation die Analysepopulation im Interventionsarm mit einer fehlenden Person angegeben ist.

Da Informationen zur Änderungssensitivität des SF-12 nicht vorgelegt wurden, bleibt unklar, ob das Instrument in der Lage ist, tatsächliche Veränderungen über die Zeit valide abzubilden. Weitere Einschränkungen der Ergebnissicherheit ergeben sich aus der geringen Studiengröße.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei unklarem Verzerrungspotenzial zeigte sich in der PCS ein statistisch signifikanter Vorteil für Givosiran, dessen klinische Relevanz unklar ist. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der MCS festgestellt.

Bei der Ergebnisinterpretation ist der höhere Anteil an opioiden und nicht-opioiden Schmerzmitteln im Kontrollarm zuungunsten von Givosiran zu beachten. Die Ergebnissicherheit ist insgesamt aufgrund der geringen Studiengröße eingeschränkt.

4.6 Sicherheit

In der Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Sicherheit während der Behandlungsphase bis Monat 6 berücksichtigt. Danach schließt sich die unkontrollierte Extensionsphase an, in der alle Studienteilnehmenden Givosiran erhalten. Da ab diesem Zeitpunkt keine vergleichenden Daten mehr vorliegen und die zusätzlichen Expositionszeiten in der Extensionsphase nur sehr kurz waren, werden diese Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Positiv hervorzuheben ist die nachvollziehbare Separierung von Porphyrie-Attacken und UE in der Studie ENVISION, die eine getrennte Betrachtung der Morbidität und Sicherheit ermöglicht.

Innerhalb der Behandlungsphase trat bei 37 Personen (80 %) aus dem Kontrollarm und 43 Personen (90 %) aus dem Givosiran-Arm mindestens ein UE auf. Im Hinblick auf schwere UE und SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Givosiran-Arm führte je ein UE zum Abbruch der Studienmedikation und zum Abbruch der Studie.

Häufige UE aller Schweregrade traten besonders in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf. Zwischen den beiden Studienarmen scheinen in diesen Systemorganklassen keine wesentlichen Unterschiede zu bestehen. Größere Unterschiede ($\geq 10\%$ in einem Arm) zwischen den Gruppen traten dagegen in der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ einschließlich des Preferred Terms „Fieber“, in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit Preferred Term „Chronische Nierenerkrankung“ sowie im Preferred Term „Übelkeit“ auf. Mit Ausnahme des Preferred Terms „Fieber“ traten dabei jeweils mehr Ereignisse im Givosiran-Arm auf.

Vom pU wurden *a priori* „Erhöhung der ALT-Werte“, „Erhöhung der Lipase oder Amylase“, „Reaktionen an der Injektionsstelle“ und „Anaphylaktische Reaktionen“ als UE von besonderem Interesse definiert. ALT-Erhöhungen traten bei 5 Personen im Interventionsarm auf. Erhöhungen der Lipase wurden bei 2 Personen aus dem Kontrollarm festgestellt. Weitere UE von besonderem Interesse wurden nicht beobachtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei gleichen Beobachtungszeiten traten insgesamt numerisch bei mehr Personen aus dem Interventionsarm UE im Vergleich zum Kontrollarm auf. Es erscheinen der höhere Anteil an Begleitmedikation sowie die Anmerkungen zur Aufrechterhaltung der Verblindung für die Interpretation der Sicherheitsergebnisse relevant. Eine abschließende Bewertung des Sicherheitsprofils von Givosiran ist aufgrund der geringen Stichprobe besonders in Hinblick auf schwere und schwerwiegende UE nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Givosiran darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer akuten hepatischen Porphyrie verfügen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Givosiran ist zugelassen für die Behandlung von AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Die Nutzenbewertung von Givosiran basiert auf der zulassungs begründenden Studie ENVISION, einer multizentrischen, multinationalen und doppelblinden Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von AHP.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Givosiran ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Behandlungsphase der Studie ENVISION

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Mortalität		
Todesfälle	Keine Ereignisse aufgetreten	n. b.
Morbidität		
Anzahl aller Porphyrie-Attacken	Rate Ratio ¹⁾²⁾ = 0,32 (95%-KI: [0,22; 0,47]); p < 0,001	\uparrow
Anzahl der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten	Rate Ratio ²⁾ = 0,57 (95%-KI: [0,28; 1,15]); p = 0,1148 ³⁾	\leftrightarrow
Anzahl der Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten	Rate Ratio ²⁾ = 0,16 (95%-KI: [0,08; 0,30]); p < 0,001 ³⁾	\uparrow
Anzahl der Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i. v. zu Hause erforderten	Rate Ratio ¹⁾²⁾ = 0,02 (95%-KI: [0,00; 2,77]); p = 0,118	\leftrightarrow
Schmerzintensität: Veränderungen zu Baseline mittels Item 3 des BPI-SF ⁴⁾	Mittelwertdifferenz AUC ⁵⁾ : -11,80 (95%-KI: [-24,15; 0,56]); p = 0,0610 Mittelwertdifferenz mittlere Veränderungen ⁵⁾ : -0,52 (95%-KI: [-1,07; 0,03]); p = 0,0634	\leftrightarrow
Fatigue: Veränderungen zu Baseline mittels Item 3 des BF ⁶⁾	Mittelwertdifferenz AUC ⁵⁾ : -6,79 (95%-KI: [-19,09; 5,51]); p = 0,2759 Mittelwertdifferenz mittlere Veränderungen ⁵⁾ : -0,31 (95%-KI: [-0,86; 0,24]); p = 0,2590	\leftrightarrow
Übelkeit: Veränderungen zu Baseline mittels NRS ⁷⁾	Mittelwertdifferenz AUC ⁵⁾ : 4,59 (95%-KI: [-4,66; 13,84]); p = 0,3266 Mittelwertdifferenz mittlere Veränderungen ⁵⁾ : 0,21 (95%-KI: [-0,20; 0,62]); p = 0,3192	\leftrightarrow
EQ-5D-VAS: Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 ⁸⁾	Mittelwertdifferenz ⁹⁾ : 5,3 (95%-KI: [-2,2; 12,8]); p = 0,1615	\leftrightarrow
PGI-C: Anteile der Personen in der Kategorie „verbessert“ gegenüber „alle anderen“ ¹⁰⁾	Relatives Risiko ¹¹⁾ : 2,31 (95%-KI: [1,42; 3,76]); p = 0,0002	\uparrow

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Lebensqualität		
<i>Mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 im SF-12¹²⁾</i>		
Physical Component Summary	Mittelwertdifferenz ⁹⁾ : 3,69 (95%-KI: [0,41; 6,96]); p = 0,0280 Hedges' g ¹⁾ : 0,46 (95%-KI: [0,05; 0,88])	↑ ¹³⁾
Mental Component Summary	Mittelwertdifferenz ¹⁾⁹⁾ : 2,43 (95%-KI: [-1,31; 6,17]); p = 0,1998	↔
Nebenwirkungen		
Personen mit schweren ¹⁴⁾ UE	Relatives Risiko ¹⁾¹¹⁾ : 1,41 (95%-KI: [0,51; 3,94]); p = 0,507	↔
Personen mit SUE	Relatives Risiko ¹⁾¹¹⁾ : 2,23 (95%-KI: [0,79; 6,29]); p = 0,115	↔
Personen mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Placebo: n = 0 Givosiran n = 1	n. b.
Personen mit UE, die zum Abbruch der Studie führten	Placebo: n = 0 Givosiran n = 1 ¹⁵⁾	n. b.

¹⁾ Angabe aus Nachberechnungsdokument für Modul 4 des Dossiers, da im Studienbericht nicht verfügbar.

²⁾ Rate Ratio: Negative Binomial-Regression. Adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig).

³⁾ Der p-Wert ist dem Nachberechnungsdokument entnommen, da er im Studienbericht nicht verfügbar ist.

⁴⁾ Werte zwischen 0 (Schmerzfreiheit) und 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen).

⁵⁾ LS Mean (Difference): ANCOVA. Adjustiert die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte und Mittelwert der Wochen zu Baseline als Kovariate.

⁶⁾ Werte zwischen 0 (keine Fatigue) und 10 (schlimmste vorstellbare Fatigue).

⁷⁾ Werte zwischen 0 (keine Übelkeit) und 10 (schlimmste vorstellbare Übelkeit).

⁸⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten Gesundheitszustand).

⁹⁾ LS Mean (Difference): MMRM. Adjustiert für den Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren der AIP-Patientinnen und -Patienten, d. h. Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig) als fixe Effekte.

¹⁰⁾ Personen mit fehlenden Werten in die Kategorie „alle anderen“ gezählt.

¹¹⁾ Relatives Risiko: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

¹²⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität).

¹³⁾ Klinische Relevanz der Veränderung unklar.

¹⁴⁾ Umfasst UE mit Schweregrad „schwer“ und fehlender Angabe des Schweregrads.

¹⁵⁾ Abweichende Angaben in Modul 4 des Dossiers: Dort wird angegeben, dass keine Person aufgrund eines UE die Studie abbrach.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; ANCOVA: Analysis of Covariance; AUC: Area Under the Curve; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; n. b.: nicht bewertbar; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SF-12: Short Form 12; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Anylam Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Givosiran (Givlaari); Modul 4 A: Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.04.2020.
2. **Anylam Pharmaceuticals.** Givlaari 189 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Berlin (GER): 2020. [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. **Anylam Pharmaceuticals.** Patient Symptom and Experience Report, Givosiran (ALN-AS1) [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Anylam Pharmaceuticals.** A Phase 3 Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias (ENVISION): Clinical Study Protocol [unveröffentlicht]. 2019.
5. **Anylam Pharmaceuticals.** A Phase 3 Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias (ENVISION): Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
6. **Anylam Pharmaceuticals.** A Phase 3 Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias (ENVISION): Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2019.
7. **Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH.** Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S383-412.
8. **Chen YW, Coxson HO, Reid WD.** Reliability and Validity of the Brief Fatigue Inventory and Dyspnea Inventory in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pain Symptom Manage* 2016;52(2):298-304.
9. **Cleeland CS.** The Brief Pain Inventory User Guide [online]. Houston (USA): University of Texas M. D. Anderson Cancer Center; 2009. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
10. **Cleeland CS, Ryan KM.** Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23(2):129-138.
11. **Clement ND, MacDonald D, Simpson AH.** The minimal clinically important difference in the Oxford knee score and Short Form 12 score after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22(8):1933-1939.

12. **Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC.** Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;17(2):197-210.
13. **Dritsaki M, Petrou S, Williams M, Lamb SE.** An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15(1):20.
14. **European Medicines Agency (EMA).** Givosiran (Givlaari): European Public Assessment Report; EMEA/H/C/004775/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 29.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. **Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al.** Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1171-1178.
16. **Gandhi SK, Salmon JW, Zhao SZ, Lambert BL, Gore PR, Conrad K.** Psychometric evaluation of the 12-item short-form health survey (SF-12) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Ther* 2001;23(7):1080-1098.
17. **Gelhorn HL, Eremenco S, Skalicky AM, Balantac Z, Cimms T, Halling K, et al.** Content validity and ePRO usability of the BPI-sf and "worst pain" item with pleural and peritoneal mesothelioma. *J Patient Rep Outcomes* 2017;2(1):16.
18. **Guyatt GH, Norman GR, Juniper EF, Griffith LE.** A critical look at transition ratings. *J Clin Epidemiol* 2002;55(9):900-908.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
20. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766.e761.
21. **Lenert LA.** The reliability and internal consistency of an Internet-capable computer program for measuring utilities. *Qual Life Res* 2000;9(7):811-817.
22. **Lim LL, Fisher JD.** Use of the 12-item short-form (SF-12) health survey in an Australian heart and stroke population. *Qual Life Res* 1999;8(1-2):1-8.
23. **Lin CC, Chang AP, Chen ML, Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS.** Validation of the Taiwanese version of the Brief Fatigue Inventory. *J Pain Symptom Manage* 2006;32(1):52-59.
24. **Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al.** The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85(5):1186-1196.

25. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
26. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.
27. **Okuyama T, Wang XS, Akechi T, Mendoza TR, Hosaka T, Cleeland CS, et al.** Validation study of the Japanese version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(2):106-117.
28. **Paramita N, Nusdwinuringtyas N, Nuhonni SA, Atmakusuma TD, Ismail RI, Mendoza TR, et al.** Validity and Reliability of the Indonesian Version of the Brief Fatigue Inventory in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2016;52(5):744-751.
29. **Parker SL, Mendenhall SK, Shau DN, Adogwa O, Anderson WN, Devin CJ, et al.** Minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after neural decompression and fusion for same-level recurrent lumbar stenosis: understanding clinical versus statistical significance. *J Neurosurg Spine* 2012;16(5):471-478.
30. **Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al.** Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(3):180-187.
31. **Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C.** Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(5):449-458.
32. **Turner D, Schunemann HJ, Griffith LE, Beaton DE, Griffiths AM, Critch JN, et al.** The minimal detectable change cannot reliably replace the minimal important difference. *J Clin Epidemiol* 2010;63(1):28-36.
33. **Wang XS, Hao XS, Wang Y, Guo H, Jiang YQ, Mendoza TR, et al.** Validation study of the Chinese version of the Brief Fatigue Inventory (BFI-C). *J Pain Symptom Manage* 2004;27(4):322-332.
34. **Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD.** A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-233.
35. **Yun YH, Wang XS, Lee JS, Roh JW, Lee CG, Lee WS, et al.** Validation study of the korean version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(2):165-172.