

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 15. Juli 2020

Datum des Amendments: 8. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	7
3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
4 Ergebnisse.....	7
Referenzen	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Akute Porphyrie-Attacken innerhalb der Behandlungsphase, Full Analysis Set ¹⁾	8
Tabelle 2:	Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels PGI-C, Full Analysis Set ¹⁾	12
Tabelle 3:	ALA-Konzentration im Urin in mmol/mol, Full Analysis Set ¹⁾	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Angriffe [1].....	10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Angriffe, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderte [1].....	10
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Angriffe, die eine Hospitalisierung erforderte [1].....	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Angriffe, die eine Notfallbehandlung erforderte [1]	11
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Angriffe, die eine Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld erforderte [1].....	12

Abkürzungsverzeichnis

AHP	Akute hepatische Porphyrie
AIP	Akute intermittierende Porphyrie
ALA	Aminolävulinsäure
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FAS _{AIP}	AIP im Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. e.	Nicht erreicht
PBG	Porphobilinogen
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 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.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 14. April 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ENVISION für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um 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.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 24. August 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der ENVISION-Studie wurden Porphyrie-Attacken im Studienverlauf als unterschiedlich operationalisierte Endpunkte ausgewertet. Dazu gehörten u. a. die in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte der „Personen mit min. 1 Ereignis“ hinsichtlich aller Porphyrie-Attacken sowie der Einzelkomponenten „Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten“, „Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten“ und „Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderten“. Eine ergänzende Darstellung der Ereigniszeitanalysen zu diesen Endpunkten aus dem Modul 4 war für die Nutzenbewertung nicht möglich, da keine Informationen zur statistischen Modellierung vorlagen. Der pU reichte diese Informationen mit seiner schriftlichen Stellungnahme nach, sodass in diesem Amendment die Ereigniszeitanalysen nun präsentiert werden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Darstellung der folgenden Ergebnisse: die im Modul 4 des Herstellerdossiers präsentierte Attackenfreiheit, d. h. die Anteile der Personen ohne Ereignis, die jährliche Rate der Porphyrie-Attacken sowie die Ergebnisse des zusammengesetzten Endpunkts der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderten.

Gleichzeitig lieferte der pU in seiner schriftlichen Stellungnahme eine Post-hoc-Auswertung der Anteile der Personen mit Verschlechterung im Patient Global Impression of Change (PGI-C), welche für die Nutzenbewertung nicht vorlag. Darüber hinaus bat der Unterausschuss um die Darstellung der Endpunkte „ALA-Konzentration im Urin“ und „PBG-Konzentration im Urin“. Die Ergebnisse werden im Folgenden berichtet.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden

- die Ereigniszeitanalysen der akuten Porphyrie-Attacken,
- der zusammengesetzte Endpunkt der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderten,
- die Auswertung als Attackenfreiheit der akuten Porphyrie-Attacken,
- die Angabe der jährlichen Rate der Porphyrie-Attacken,
- die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Auswertung des PGI-C für die Studienteilnehmenden mit Verschlechterung und
- die Analysen der Endpunkte „ALA-Konzentration im Urin“ und „PBG-Konzentration im Urin“

bewertet und die Ergebnisse dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Givosiran wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 5. August 2020 [2],
- Herstellerdossier zu Givosiran [1],
- Studienbericht [4] inkl. Studienprotokoll [3] und statistischem Analyseplan [5] der Studie ENVISION (ALN-AS1-003).

4 Ergebnisse

Akute Porphyrie-Attacken

Der pU stellt Informationen zum statistischen Modell sowie den Zensierungsregelungen für die Ereigniszeitanalyse mit seiner schriftlichen Stellungnahme dar. Patientinnen und Patienten ohne Attacken wurden zensiert zum

- Datum der ersten Dosis während der offenen Extensionsperiode für Patientinnen und Patienten, die in der Extensionsperiode weiterbehandelt wurden;
- Datum des Behandlungsabbruchs, Datum des Studienendes oder 162 Tage nach der ersten Dosis, je nachdem, was zuerst eintrat, für Patientinnen und Patienten, die die offene Extensionsperiode nicht fortsetzten.

Die Zensierung von Personen mit Behandlungsabbruch wird nicht begründet und erscheint nicht nachvollziehbar. Während der Behandlungsphase der Studie ENVISION brach eine Person aus dem Givosiran-Arm die Behandlung ab [6]. Die Gesamtanzahl der Zensierungen sowie die Zensierungsgründe sind nicht genannt.

Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Analyse der Zeit bis zur ersten Attacke verwendet, wobei die 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) als Kovariaten verwendet wurden.

Der pU macht keine Angaben, ob die Annahme der Proportional Hazards in allen Auswertungen erfüllt ist. In den Abbildungen 1 bis 5 sind die Kaplan-Meier-Kurven aller Attackenendpunkte abgebildet. Lediglich die Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Hospitalisierung erforderte (Abbildung 3), überschneiden sich ungefähr zu Monat 1.

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen, der Auswertung als Attackenfreiheit sowie zum zusammengesetzten Endpunkt der Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderten, sind in Tabelle 1 dargestellt. Für eine aussagekräftige Auswertung traten bei zu wenigen Personen Porphyrie-Attacken auf, die eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderten.

Tabelle 1: Akute Porphyrie-Attacken innerhalb der Behandlungsphase, Full Analysis Set ¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Alle Porphyrie-Attacken			
Anzahl der Attacken, n	317	109	Rate Ratio ⁵⁾ 0,32 [0,22; 0,47]; < 0,001
Jährliche Attackenrate ⁴⁾ [95%-KI]	13,60 [10,66; 17,36]	4,34 [3,23; 5,83]	
Attackenfreiheit ²⁾ , n (%)	6 (13,0)	18 (37,5)	Relatives Risiko ³⁾ 3,11 [1,38; 7,01]; 0,003
Personen mit mind. 1 Ereignis, n (%)	40 (87,0)	30 (62,5)	Hazard Ratio ⁶⁾ 0,35 [0,21; 0,58]; < 0,001
Mediane Zeit bis zum 1. Ereignis, Monate [95%-KI]	0,67 [0,30; 0,97]	2,80 [0,97; 5,73]	
Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von i.v. Hämin zu Hause erforderten ⁷⁾			
Anzahl der Attacken, n	297	90	Rate Ratio ⁵⁾ 0,27 [0,17; 0,43]; < 0,001
Jährliche Attackenrate ⁴⁾ [95%-KI]	12,26 [9,22; 16,29]	3,35 [2,37; 4,74]	
Attackenfreiheit ²⁾ , n (%)	8 (17,4)	24 (50,0)	Relatives Risiko ³⁾ 3,13 [1,61; 6,07]; < 0,001
Personen mit mind. 1 Ereignis, n (%)	38 (82,6)	24 (50,0)	Hazard Ratio ⁶⁾ 0,29 [0,16; 0,51]; < 0,001
Mediane Zeit bis zum 1. Ereignis, Monate [95%-KI]	0,68 [0,30; 1,33]	n. e. [1,23; n. e.]	
Porphyrie-Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten			
Anzahl der Attacken, n	69	50	Rate Ratio ⁵⁾ 0,57 [0,28; 1,15]; 0,1148
Jährliche Attackenrate ⁴⁾ [95%-KI]	3,06 [1,90; 4,94]	1,74 [1,04; 2,92]	
Attackenfreiheit ²⁾ , n (%)	18 (39,1)	33 (68,8)	Relatives Risiko ³⁾ 1,80 [1,21; 2,69]; 0,003

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mind. 1 Ereignis, n (%)	28 (60,9)	15 (31,3)	Hazard Ratio ⁶⁾ 0,43 [0,23; 0,82]; 0,010
Mediane Zeit bis zum 1. Ereignis, Monate [95%-KI]	4,13 [2,30; n. e.]	n. e. [5,77; n. e.]	
Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung erforderten			
Anzahl der Attacken, n	196	37	Rate Ratio ⁵⁾ 0,16 [0,08; 0,30]; < 0,001
Jährliche Attackenrate ⁴⁾ [95%-KI]	7,51 [5,21; 10,83]	1,19 [0,72; 1,97]	
Attackenfreiheit ²⁾ , n (%)	16 (34,8)	33 (68,8)	Relatives Risiko ³⁾ 2,07 [1,35; 3,17]; < 0,001
Personen mit mind. 1 Ereignis, n (%)	30 (65,2)	15 (31,3)	Hazard Ratio ⁶⁾ 0,29 [0,15; 0,54]; < 0,001
Mediane Zeit bis zum 1. Ereignis, Monate [95%-KI]	1,87 [0,60; 5,27]	n. e. [n. e.; n. e.]	
Porphyrie-Attacken, die eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderten			
Anzahl der Attacken, n	32	3	Rate Ratio ⁵⁾ 0,02 [0,00; 2,77]; 0,1181
Jährliche Attackenrate ⁴⁾ [95%-KI]	0,74 [0,11; 5,20]	0,01 [0,00; 1,41]	
Attackenfreiheit ²⁾ , n (%)	43 (93,5)	47 (97,9)	Relatives Risiko ³⁾ 1,05 [0,96; 1,14]; 0,2716
Personen mit mind. 1 Ereignis, n (%)	3 (6,5)	1 (2,1)	Hazard Ratio ⁶⁾ 0,29 [0,03; 2,79]; 0,2838
Mediane Zeit bis zum 1. Ereignis, Monate [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	

¹⁾ Full Analysis Set (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei dem Endpunkt Attackenfreiheit um eine weitere Operationalisierung für die Porphyrie-Attacken handelt. In der Nutzenbewertung wurden bisher Personen mit min. 1 Attacke berücksichtigt. Auch die Auswertungen der Ereigniszeitanalysen berücksichtigen Personen mit Attacken als Ereignisse und Personen ohne Attacken als Zensurierungen in den Analysen. Die Operationalisierung als Attackenfreiheit bezieht sich daher auf die gleiche Datengrundlage und stellt nur eine andere Auswertungsstrategie für Porphyrie-Attacken dar, bei der die Personen ohne Attacken als Ereignis gewertet wurden.

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

⁴⁾ Die jährliche Attackenrate wird ergänzend zur bereits in der Nutzenbewertung präsentierten Anzahl der Attacken dargestellt. Sie berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Porphyrie-Attacken geteilt durch die Gesamtzahl der Tage in der Behandlungsperiode multipliziert mit 365,25.

⁵⁾ 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 sechsmonatigen Behandlungsphase wurde als Offset-Variable in das Modell einbezogen.

⁶⁾ Hazard Ratio: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe und den 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 Kovariaten.

⁷⁾ In der Nutzenbewertung zugunsten der Darstellung der einzelnen Komponenten nicht dargestellt.

Abkürzungen: AIP: Akute intermittierende Porphyrie; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; mind: mindestens; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

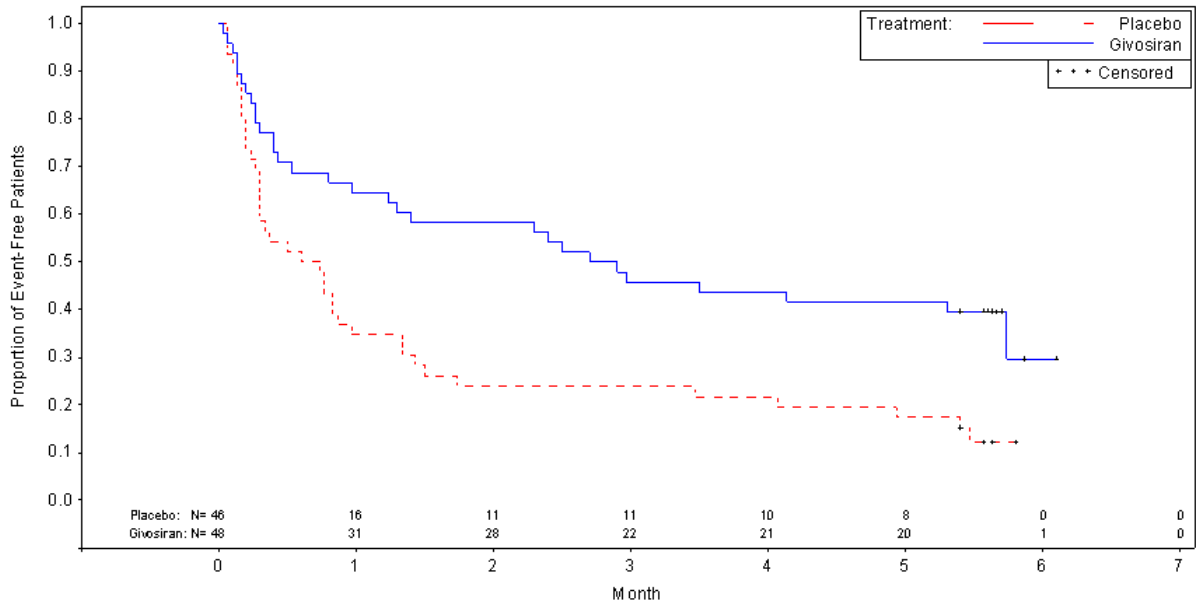


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke [1]

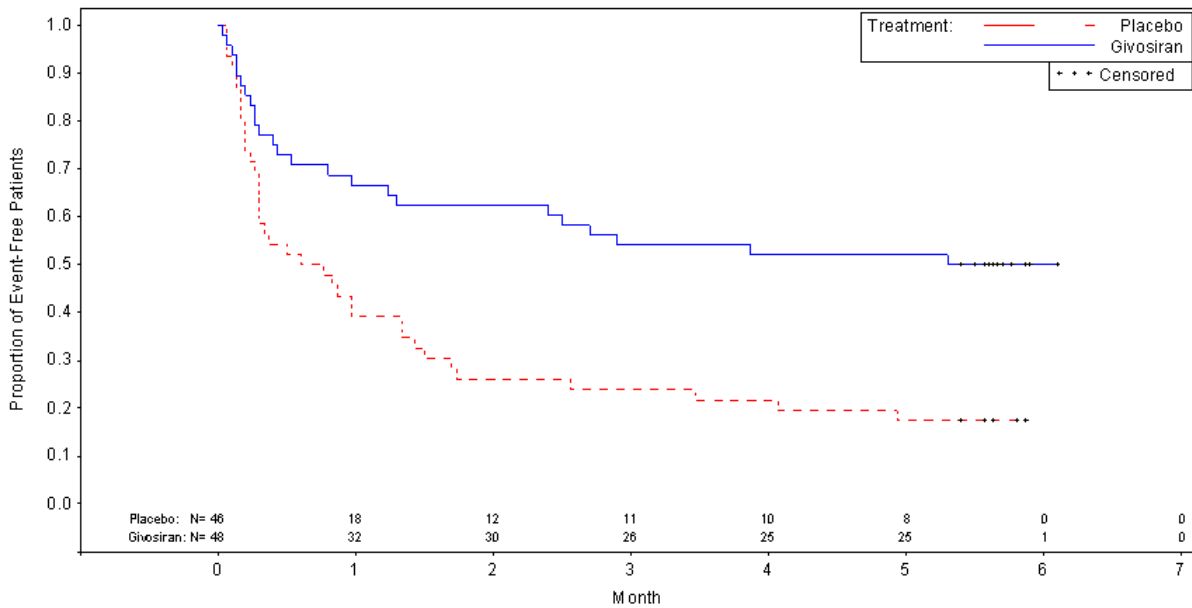


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Attacke, die einen Krankenhausaufenthalt, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin i.v. zu Hause erforderte [1]

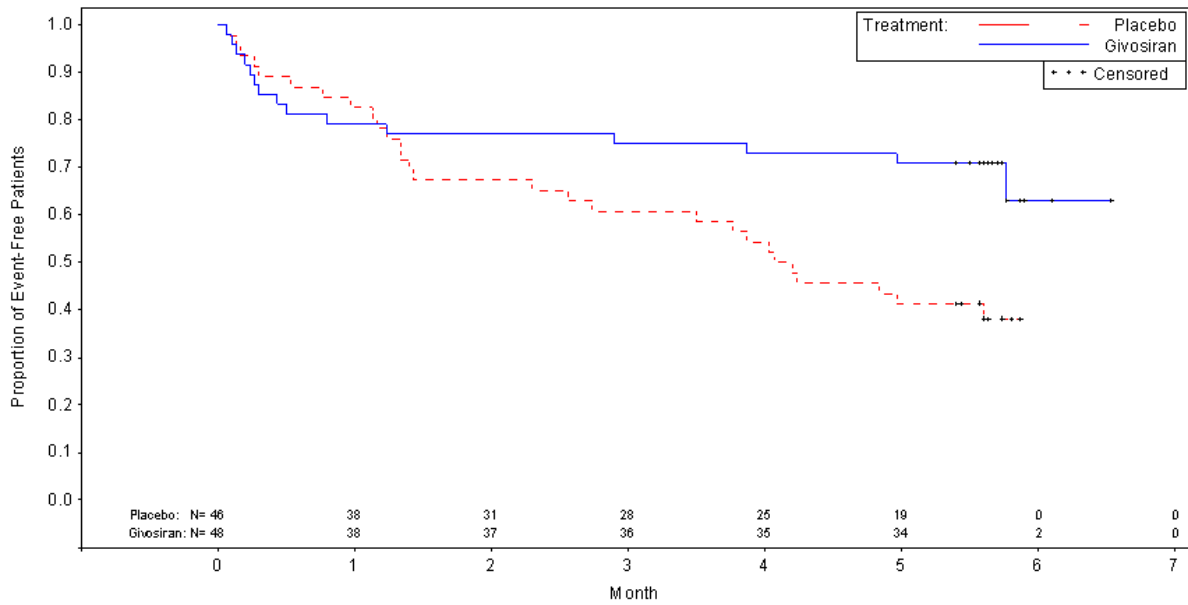


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Attacke, die eine Hospitalisierung erforderte [1]

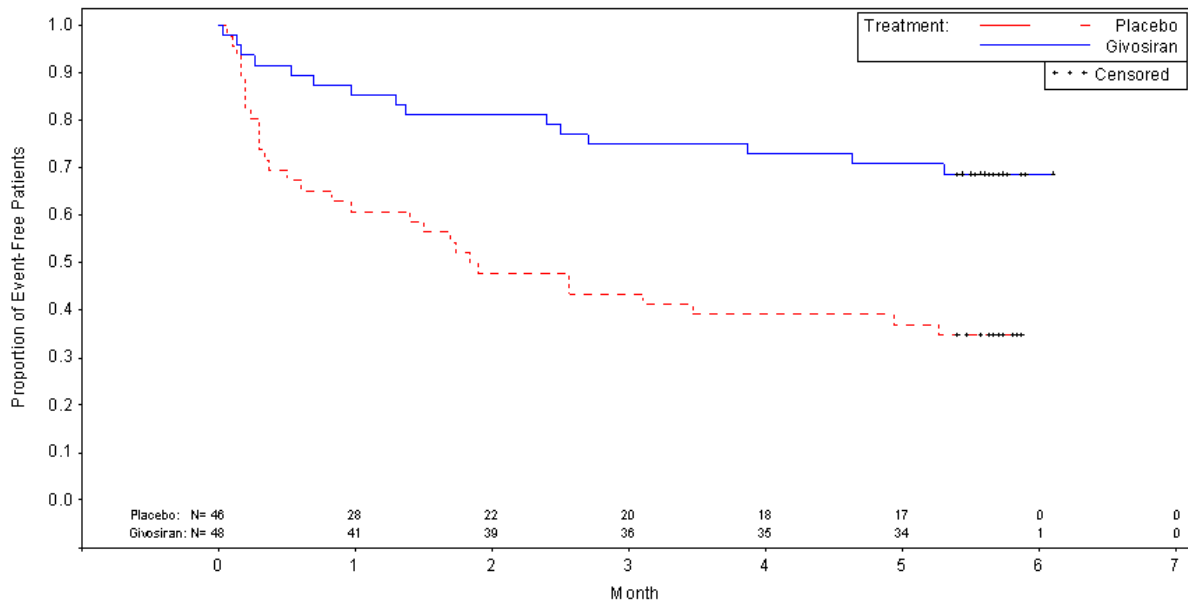


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Attacke, die eine Notfallbehandlung erforderte [1]

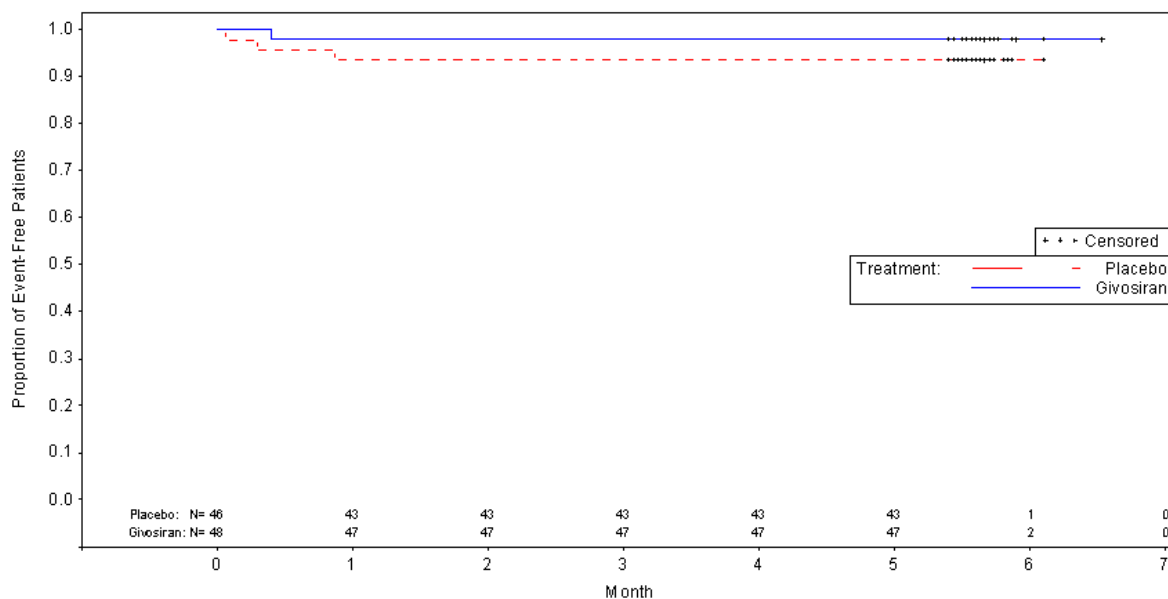


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten bestätigten Attacke, die eine Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld erforderte [1]

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C

Der pU lieferte mit seiner schriftlichen Stellungnahme eine Post-hoc-Auswertung für die Personen mit Verschlechterungen im PGI-C. Von 8 Personen aus dem Kontrollarm und 11 Personen aus dem Givosiran-Arm lagen keine Angaben vor. Diese Personen wurden zusammen mit den Personen ohne Verschlechterungen als eine Kategorie ausgewertet. Wie bereits in der Nutzenbewertung hinsichtlich der Auswertung für die Personen mit Verbesserungen adressiert, führt dieses Vorgehen zu einem potentiell verzerrten Ergebnis. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels PGI-C, Full Analysis Set ¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
Veränderung zu Monat 6 seit Studienbeginn, n (%)		
Verschlechtert	8 (17,4)	3 (6,3)
Nicht verschlechtert oder fehlend	38 (82,6)	45 (93,8)
Relatives Risiko ^{2) 3)} [95%-KI]; p-Wert	0,35 [0,10; 1,20], 0,0793	

¹⁾ Full Analysis Set (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ Kategorie „Verschlechtert“ gegenüber „Nicht verschlechtert oder fehlend“

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

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

ALA-Konzentration im Urin

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse des Laborparameters „ALA-Konzentration im Urin“ dargestellt. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Werten zu Monat 6 zwischen den Studienarmen.

Die Auswertung des Endpunkts war laut SAP mittels dem hier dargestellten MMRM-Modell vorgesehen. Im Studienbericht wird berichtet, dass für das FAS_{AIP} die Modellannahme der Normalverteilung nicht erfüllt war. Daher wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Rangsummentest 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-Rangsummentest auch für das FAS berichtet. Hier zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in den Werten zu Monat 6 zwischen den Studienarmen.

Tabelle 3: ALA-Konzentration im Urin in mmol/mol, Full Analysis Set ¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	17,3 (10,8)	19,7 (16,6)
<i>Monat 6</i> LS Mean (SEM)	22,3 (2,4)	3,9 (2,3)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert	-18,3 [-24,9; -11,8]; < 0,0001	

¹⁾ Full Analysis Set (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ LS Mean (Difference): MMRM. Adjustiert für korrespondierenden Wert zu Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren (Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrurie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig)) sowie die Visiten, Behandlungen und die Interaktion zwischen Behandlungen und Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmenden als zufällige Effekte. Die Visite ist kategoriell angegeben und die Varianz-Kovarianzmatrix wird als unstrukturiert angenommen. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Abkürzungen: ALA: Aminolävulinsäure; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean.

PBG-Konzentration im Urin

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse des Laborparameters „PBG-Konzentration im Urin“ dargestellt. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Werten zu Monat 6 zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4: PBG-Konzentration im Urin in mmol/mol, Full Analysis Set ¹⁾

Studie ENVISION	Placebo N = 46	Givosiran N = 48
<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	45,4 (24,5)	49,0 (34,4)
<i>Monat 6</i> LS Mean (SEM)	47,7 (4,7)	12,5 (4,5)
Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert	-35,2 [-48,1; -22,4]; < 0,0001	

¹⁾ Full Analysis Set (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation)

²⁾ LS Mean (Difference): MMRM. Adjustiert für korrespondierenden Wert zu Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren (Anwendung einer Hämin-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) und jährliche Rate der Porphyrurie-Attacken vor Studienbeginn (hoch vs. niedrig)) sowie die Visiten, Behandlungen und die Interaktion zwischen Behandlungen und Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmenden als zufällige Effekte. Die Visite ist kategoriell angegeben und die Varianz-Kovarianzmatrix wird als unstrukturiert angenommen. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PBG: Porphobilinogen; SD: Standardabweichung; SEM: Standard Error of the Mean.

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 Porphyrrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.04.2020. [Zugriff: 31.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3679/2020-04-15_Modul4A_Givosiran.pdf.
2. **Anylam Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Givosiran (Givlaari) [unveröffentlicht]. 05.08.2020.
3. **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.
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 Report [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): Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2019.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 31.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf.