



IQWiG-Berichte – Nr. 944

Givosiran
(akute hepatische Porphyrie) –

Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: G20-07
Version: 1.0
Stand: 10.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Givosiran (akute hepatische Porphyrie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.04.2020

Interne Auftragsnummer

G20-07

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Die Bewertung erfolgte aufgrund der Corona-Pandemie ohne Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Stefan Kobza
- Nadia Abu Rajab
- Astrid Seidl
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Givosiran, Porphyrie – Hepatische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Givosiran, Porphyria – Hepatic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHP	akute hepatische Porphyrie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information ¹
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPP	erythropoetische Protoporphyrurie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

¹ [Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.]

1 Hintergrund

Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie (AHP). Givosiran ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen €beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Die Bewertung erfolgte aufgrund der Corona-Pandemie ohne Einbindung externer Sachverständiger.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

² nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung AHP stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut Zulassung aus Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer AHP [2]. Der pU schränkt die Zielpopulation weiter auf diejenigen Personen ein, die eine spezifische Symptomatik für das zugrunde liegende Krankheitsbild aufweisen. Diese Einschränkung ist der Zulassung nicht explizit zu entnehmen. Die vom pU vorgenommene Operationalisierung zum Vorliegen einer Symptomatik wird in Abschnitt 3.1.2 dargestellt (siehe dort Schritt 6) und bewertet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Dokumentation des Diagnosecodes E80.2 in Deutschland im Jahr 2018

Laut pU handelt es sich bei der von ihm herangezogenen Quelle [3] um eine Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Demnach wurde einer Stichprobe die Anzahl der Patientinnen und Patienten entnommen, die folgende Kriterien erfüllten:

- kontinuierlich beobachtbar vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 (Ausnahme: in diesem Zeitraum geboren oder im Jahr 2018 verstorben) und
- Dokumentation des Diagnosecodes E80.2 (sonstige Porphyrie) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) oder im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) im Jahr 2018.

Als Ergebnis gibt der pU hochgerechnet auf die Bevölkerung Deutschlands – mit Verweis auf eine Quelle des Statistischen Bundesamts [4] – als 95 %-Konfidenzintervall (Clopper-Pearson-Intervall) eine Anzahl von 6281 bis 8061 Patientinnen und Patienten für Schritt 1 an.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten, für die keine Ausschlussdiagnose für den Diagnosecode E80.2 dokumentiert wurde

Laut pU wurden von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 diejenigen ausgeschlossen, für die im Zeitraum 01.01.2013 bis 31.12.2018 eine ambulante Ausschlussdiagnose für den Diagnosecode E80.2 dokumentiert wurde.

Als Ergebnis gibt der pU – entsprechend der Hochrechnung aus Schritt 1 – eine Anzahl von 6045 bis 7793 Patientinnen und Patienten für Schritt 2 an.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit stationärer Dokumentation oder mindestens 2 ambulanten Dokumentationen des Diagnosecodes E80.2

Um die Verlässlichkeit der Diagnose zu erhöhen, wurde laut pU von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 auf diejenigen eingeschränkt, die vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllten:

- Dokumentation des Diagnosecodes E80.2 im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose)
- mindestens 2 Dokumentationen des Diagnosecodes E80.2 im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) in 2 Quartalen
- 2 Dokumentationen des Diagnosecodes E80.2 von 2 verschiedenen Ärzten im ambulanten Bereich im selben Quartal (identifiziert durch die lebenslange Arztnummer oder die Betriebsstättennummer)

Als Ergebnis gibt der pU – entsprechend der Hochrechnung aus Schritt 1 – eine Anzahl von 5548 bis 7228 Patientinnen und Patienten für Schritt 3 an.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren

Laut pU wurden von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 diejenigen ausgeschlossen, die am 31.12.2018 nicht mindestens 12 Jahre alt waren.

Als Ergebnis gibt der pU – entsprechend der Hochrechnung aus Schritt 1 – eine Anzahl von 5522 bis 7199 Patientinnen und Patienten für Schritt 4 an.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten, denen nicht Afamelanotid verschrieben wurde

Die erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP), für die laut ICD-10-GM der Diagnosecode E80.0 vorgesehen ist, wird laut pU möglicherweise auch mit dem Diagnosecode E80.2 identifiziert. Laut pU wurden daher von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 diejenigen ausgeschlos-

sen, denen zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2018 Afamelanotid (zugelassen ausschließlich zur Behandlung von EPP [5], identifiziert über den Anatomisch-therapeutisch-chemischen[ATC]-Code³ D02BB02) verschrieben wurde.

Als Ergebnis gibt der pU – entsprechend der Hochrechnung aus Schritt 1 – eine Anzahl von 5443 bis 7109 Patientinnen und Patienten für Schritt 5 an.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Verordnung oder Anwendung von Hämin

Um aus Sicht des pU asymptotische Patientinnen und Patienten auszuschließen, wurde laut pU von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 auf diejenigen eingeschränkt, die vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllten:

- Dokumentation des Diagnosecodes E80.2 im stationären Bereich entweder
 - als Hauptdiagnose oder
 - als Nebendiagnose, sofern ein AHP-spezifisches Symptom oder eine AHP-bedingte Komorbidität als Hauptdiagnose dokumentiert wurde
- Abrechnung von einer Gebührenordnungsposition des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zur Notfallpauschale (01210, 01212) oder zur Notfallkonsultationspauschale (01214, 01216, 01218) im ambulanten Bereich von derselben Ärztin bzw. demselben Arzt / derselben Betriebsstätte im selben Quartal wie die Diagnose
- Verordnung oder Anwendung von Hämin (identifiziert über die Pharmazentralnummer 07578541 / über den Operationen- und Prozedurenschlüssel 6-004.1) im selben Quartal wie die Diagnose

Als Ergebnis gibt der pU – entsprechend der Hochrechnung aus Schritt 1 – eine Anzahl von 1134 bis 1970 Patientinnen und Patienten für Schritt 6 an.

Schritt 7) Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,2 % [4,7] schätzt der pU eine Anzahl von 990 bis 1719 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Jedoch stellt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der

³ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDDs) des DIMDI. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.] Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [6].

Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1)

Abweichung zwischen Diagnosecode E80.2 und Diagnose einer AHP

Der pU gibt korrekt an, dass über den Diagnosecode E80.2 nicht nur die AHP erfasst wird, sondern es werden darüber alle Porphyrien erfasst, die nicht bereits über andere Diagnosecodes (E80.0: hereditäre EPP, E80.1: Porphyria cutanea tarda) erfasst werden. Der pU geht davon aus, dass eine mögliche Überschätzung dennoch gering ist. Dieser Einschätzung wird in der vorliegenden Bewertung gefolgt, da Daten des Deutschen Kompetenz-Zentrums für Porphyriediagnostik und Konsultation zu 4375 Patientinnen und Patienten mit zwischen den Jahren 1965 und 2014 diagnostizierten Porphyrien Hinweise liefern, dass nahezu alle über den Diagnosecode E80.2 zu dokumentierenden Fälle eine AHP aufweisen [8].

Unterschätzung: Ausschluss aller Patientinnen und Patienten, für die der Diagnosecode E80.2 nicht im Jahr 2018 dokumentiert wurde

Angaben des pU zur Prävalenz der AHP liefern Hinweise, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten nicht in jedem Jahr die Diagnose erneut dokumentiert wird: In Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3) liefert der pU das Ergebnis entsprechend den oben beschriebenen Schritten 1 bis 3 bei ähnlicher Methodik – mit dem maßgeblichen Unterschied, dass der pU im dortigen Abschnitt zu Schritt 1 zusätzlich zum Jahr 2018 weitere Jahre berücksichtigt. Das Ergebnis (Spanne für die Jahre 2016 bis 2018: 6157 bis 7780 Patientinnen und Patienten) spricht dafür, dass die vom pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) für die GKV-Zielpopulation vorgenommene Beschränkung auf 1 Jahr (niedrigere Spanne für das Jahr 2018: 5548 bis 7228 Patientinnen und Patienten) zu einer Unterschätzung führt.

Zu Schritt 6)

Unterschätzung: Ausschluss aller Patientinnen und Patienten ohne AHP-assoziierte Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Anwendung von Hämin

Aus der Zulassung [2] ergibt sich dieser Ausschluss nicht explizit. Der pU begründet ihn damit, dass symptomatische Personen mit AHP als solche mit mindestens 1 akuten Attacke während ihres Lebens definiert wurden. Als Näherung zur Erfassung des Auftretens einer akuten Attacke wurde die oben zu Schritt 6 beschriebene Operationalisierung herangezogen.

Der beschränkte Beobachtungszeitraum von 6 Jahren (2013 bis 2018) führt hierbei zu einer Unterschätzung, da Hinweise aus der Literatur vorliegen, dass ein bedeutsamer Anteil der Patientinnen und Patienten über einen längeren Zeitraum keine akute Attacke aufweist [9-12].

Darüber hinaus führt das Vorgehen des pU dazu, dass ein Teil der symptomatischen Patientinnen und Patienten ohne akute Attacken ausgeschlossen wird. Der pU weist in Modul 3 A (Ab-

schnitt 3.2.1.2) selbst darauf hin, dass sich die Symptomatik nicht ausschließlich in akuten Attacken, sondern in der Regel auch in Form von krankheitsbedingten chronischen Beschwerden äußert.

Laut pU liegt die in der Routinedatenanalyse hergeleitete Anzahl in der Spanne der deutschen Literaturangabe zur Prävalenz der symptomatischen AHP. Es ist jedoch zu beachten, dass für die vom pU hierzu angeführte Publikation [13] Daten von lediglich 122 Patientinnen und Patienten aus 1 Zentrum vorlagen und anhand der dadurch geschätzten Inzidenz die Prävalenz unter Einbeziehung nicht deutscher Daten [12] mit unklarer Übertragbarkeit geschätzt wurde. Auch wurden nicht alle Formen der AHP berücksichtigt. Diese Datenlage ist daher nicht ausreichend geeignet, um die vom pU geschätzte Anzahl der symptomatischen Patientinnen und Patienten mit AHP zu stützen.

Aus den oben genannten Gründen wäre es in der Gesamtschau sinnvoll gewesen, für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine obere Grenze zu bilden, für die die Einschränkung in Schritt 6 nicht vorgenommen worden wäre.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die Inzidenz der AHP auf 1,58 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2020 und geht von einem leichten Anstieg innerhalb der nächsten 5 Jahre auf 1,87 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2025 in Deutschland aus.

Der pU schätzt die Prävalenz der AHP auf 8,40 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2020 und geht von einem nahezu konstanten Niveau innerhalb der nächsten 5 Jahre bei 8,45 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2025 in Deutschland aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Zulassung [2].

Da in der Zulassung [2] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Zulassung [2].

Der Verbrauch von Givosiran richtet sich nach dem Körpergewicht. Für die untere Grenze des Verbrauchs verweist der pU auf das mittlere Körpergewicht der Teilnehmerinnen und Teilneh-

mer der Studie ENVISION [14] und gibt hierfür 66,84 kg an. Zwar ist abweichend vom Vorgehen des pU für die untere Grenze das Körpergewicht bei einem Alter von 12 Jahren zu veranschlagen (Median bei Mädchen: 44,87 kg; Median bei Jungen: 43,25 kg [15]). Jedoch hat die Abweichung im Vorgehen des pU für die Kostenberechnung keine Relevanz, da für jedes der 3 angegebenen Körpergewichte für die untere Grenze der vom pU veranschlagte Verbrauch von 1 Durchstechflasche pro Behandlung entsteht.

Für die obere Grenze des Verbrauchs legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [16] (77,0 kg) zugrunde. Auf dieser Basis gibt der pU korrekt für die obere Grenze einen Verbrauch von 2 Durchstechflaschen pro Behandlung an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Givosiran geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt pro Jahr Kosten für Leberfunktionstests in Höhe von 8,75 €. Dieser Betrag basiert auf den vom pU für Leberfunktionstests angegebenen Leistungen. Es ist zu beachten, dass der Zulassung Leberfunktionstests lediglich für das 1. Behandlungsjahr als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Nach dem 6. Behandlungsmonat erfolgen Leberfunktionstests je nach klinischer Indikation [2].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Givosiran Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 638 428,55 € bis 1 276 848,35 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebene Spanne ist sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je folgendem Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten je Behandlung 1 statt 2 Durchstechflaschen benötigen wird. Es sei vorgesehen, dass die Behandlung prinzipiell im ambulanten Bereich stattfindet, einige Patientinnen und Patienten jedoch möglicherweise Givosiran im stationären Bereich verabreicht bekommen.

Der pU gibt an, dass insbesondere Patientinnen und Patienten mit rekurrenten akuten Attacken für eine Behandlung mit Givosiran geeignet sind. Laut pU sind basierend auf der Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank (siehe Abschnitt 3.1.2) 40 bis 285 Patientinnen und Patienten in der GKV von ≥ 4 Attacken pro Jahr betroffen. Dabei ist die in Abschnitt 3.1.2 vorliegende Bewertung – insbesondere zu Schritt 6 – zu berücksichtigen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind der

- zu kurze Betrachtungszeitraum (Beschränkung auf das Jahr 2018 für das Vorliegen des Diagnosecodes E80.2) sowie der
- Ausschluss aller Patientinnen und Patienten ohne AHP-assoziierte Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Anwendung von Hämin.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je folgendem Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Givosiran ist indiziert für die Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Givosiran	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer AHP ^b	990–1719	Die Angabe stellt eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind der <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu kurze Betrachtungszeitraum (Beschränkung auf das Jahr 2018 für das Vorliegen des Diagnosecodes E80.2) sowie der ▪ Ausschluss aller Patientinnen und Patienten ohne AHP-assoziierte Hospitalisierung oder Notfallbehandlung oder Anwendung von Hämin.
<p>a. Angabe des pU b. vom pU eingeschränkt auf diejenigen, die eine Symptomatik aufweisen AHP: akute hepatische Porphyrie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Givosiran	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer AHP	638 428,55–1 276 848,35	Die angegebene Spanne ist sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je folgendem Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angabe des pU. Sie besteht aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. AHP: akute hepatische Porphyrie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Alnylam Netherlands. Givlaari 189 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Xcenda GmbH. Analyse der Prävalenz und Inzidenz der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) sowie der Zielpopulation von Givosiran anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (im Auftrag für Alnylam Germany GmbH). 2020.
4. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1583136327366&code=12411>.
5. Clinuvel Europe. Scenesse 16 mg Implantat [online]. In: LauerTaxe. 11.2019 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019. 2019.
8. Stölzel U, Stauch T, Doss MO. Porphyrien. Falk Gastro-Kolleg; 2015.
9. Bronisch O, Stauch T, Haverkamp T, Beykirch MK, Petrides PE. Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families. *Ann Hematol* 2019; 98(12): 2683-2691.
10. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41(5): 809-817.
11. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med* 2018; 284(1): 78-91.
12. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(5): 849-857.
13. Lang E, Schafer M, Schwender H, Neumann NJ, Frank J. Occurrence of Malignant Tumours in the Acute Hepatic Porphyrias. *JIMD Rep* 2015; 22: 17-22.

14. Alnylam Pharmaceuticals. Clinical Study Protocol ALN-AS1-003 - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphrias. Version 5. 2019.

15. Neuhauser H, Schienkiewitz A, A SR, Dortschy R, Kurth BM. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.

16. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.