

Medicinrådets anbefaling vedr. givosiran til behandling af akut hepatisk porfyri

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 22. februar 2023

Ikrafttrædelsesdato 22. februar 2023

Dokumentnummer 160456

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Givosiran (Givlaari)

Indikation Akut hepatisk porfyri hos patienter i alderen 12 og opefter

Lægemiddelfirma Alnylam

ATC-kode A16AX16

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 14. april 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 24. august 2021

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information Anmodninger sendt

- a) 30. august 2021
- b) 7. september 2021
- c) 1. oktober 2021
- d) 1. november 2021
- e) 5. november 2021
- f) 24. november og 26. november 2021
- g) 7. december 2021
- h) 18. januar 2022
- i) 5. april 2022



Sagsbehandling

Supplerende information fra ansøger modtaget	<ul style="list-style-type: none">a) 3. september 2021b) 10. september 2021c) 15. oktober 2021d) 3. november 2021e) 10. november 2021f) 1. december 2021g) 15. decemberh) 25. marts 2022i) 20. juni 2022
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	9. december 2022
Rådets anbefaling	22. februar 2023
Sagsbehandlingstid	357 dage. Der har været indført clock-stop i perioden 8. oktober 2021 – 15. oktober 2021, 18. januar 2022 - 20. juni 2022 og 19. december 2022 – 18. januar 2023.
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende porfyrisygdomme



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler ikke givosiran som forebyggende behandling til patienter med akut hepatisk porfyri (AHP).

AHP er en sjælden stofskiftesygdom, som kan udløse smertefulde akutte anfald og forårsage kroniske symptomer såsom smerter, kvalme, træthed og angst.

Medicinrådet vurderer, at forebyggende behandling med givosiran medfører en reduktion i antallet af akutte anfald. Behandling med givosiran ser også ud til at forbedre patienternes livskvalitet, men det er usikkert, hvor stor denne forbedring er. Det er usikkert, hvorvidt givosiran kan mindske patienternes kroniske symptomer.

Givosiran er dog en usædvanlig dyr behandling, og i lyset af usikkerheden om effekten for patienternes livskvalitet og kroniske symptomer anbefaler Medicinrådet ikke behandlingen til den nuværende pris.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet ved at bruge givosiran til behandling af patienter med akut hepatisk porfyri (AHP). Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Alnylam. Effekten af og sikkerheden ved brug af givosiran er sammenlignet med placebo, da der ikke findes godkendt forebyggende behandling til patienterne.

Akut hepatisk porfyri

Porfyri er en gruppe af sjældne, arvelige sygdomme, som er karakteriseret ved en øget mængde porfyriener i kroppen. Porfyriener er forstadier til hæg, som findes i hæmoglobin og i leverens cytokrom P450-system. Hos patienter med porfyri er aktiviteten af enzymer, der indgår i dannelsen af hæg, nedsat. Ved AHP medfører dette en stigning i enzymet aminolevulinsyre syntase 1 (ALAS1), som er det første enzym i hæmsyntesevejen. Dette fører til en ophobning af 5-aminolevulinat (ALA) og porphobilinogen (PBG), som er neurotoksiske forstadier til hæg. Ændringerne i hæmsyntesen kan udløse akutte anfald og forårsage kroniske symptomer. Der findes 3 dominante og 1 recessiv arvelig subtype af AHP, men langt den hyppigste type i Danmark såvel som på verdensplan er akut intermitterende porfyri (AIP), som ses hos ca. 80 % af patienter med AHP.

Porfyrianfald kan vare fra timer til flere uger og viser sig bl.a. ved særligt intense mavesmerter, opkastning og forstoppelse, intense rygsmerter, takykardi (forhøjet hjerterytme), hypertension (forhøjet blodtryk), paræstesier (føleforstyrrelser), pareser (delvise lammelser) og psykiske symptomer som f.eks. hallucinationer. Hvis ubehandlet kan et svært anfald i sjældne tilfælde være dødeligt. Mellem 18 og 66 % af patienter med tilbagevendende anfald oplever kroniske symptomer mellem anfald, men sammenhængen mellem antal anfald og forekomsten og sværhedsgraden af kroniske porfyri-relaterede gener er ikke klar.

De hyppigste faktorer, som kan udløse et akut anfald, er psykiske og fysiske belastninger som infektioner, faste (nedsat kulhydratindtag), alkohol, stress, forandringer i kønshormoner (specielt i forbindelse med menstruation) og medicin.

Prævalensen af AIP i Danmark er omkring 2-3/100.000, mens incidensen er ukendt. Kvindelige kønshormoner påvirker dannelsen af hæg ved at inducere ALAS1-enzymets aktivitet. Sygdommen rammer derfor oftest kvinder, hvor anfald kan optræde i relation til menstruationscyklussen. Nogle kvinder oplever fald i eller ophør af anfald efter menopausen.

Givosiran

Givosiran er indiceret til behandling af AHP hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre. Givosiran er en RNAi-behandling, der nedbryder ALAS1. Herved reduceres niveauet af ALA og PBG, hvorved antallet af akutte porfyrianfald kan mindskes. Givosiran administreres via subkutan injektion, og den anbefalede dosis er 2,5 mg/kg én gang



månedligt. Givosiran gives som forebyggende behandling, som kan fortsætte i patientens levetid, medmindre behandlingsafbrydelse eller seponering er klinisk indikeret.

Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen godkendte behandlingsmuligheder til at forebygge anfald. Patienter kan forsøge at håndtere sygdommen ved at undgå faktorer, som kan udløse anfald. Derudover kan patienten ofte selv behandle milde symptomer ved at indtage en øget mængde glukose, hvilket hæmmer de første trin i dannelsen af hæm. Hvis glukosetilførsel ikke medfører bedring, kan patienten indlægges og modtage behandling med glukoseinfusion. Ved manglende effekt af glukoseinfusion eller ved alvorlige anfald behandles med hæmin, som effektivt bremser dannelsen af hæm. I dansk klinisk praksis bruges hæmin ikke som profylaktisk behandling, dvs. til at forebygge anfald, idet behandlingen er forbundet med en række bivirkninger, bl.a. jernophobning.

Effekt og sikkerhed

Dokumentationen for effekt og sikkerhed er baseret på det randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede ENVISION-studie, som direkte sammenligner effekten af behandling med 2,5 mg/kg givosiran med placebo hos patienter med AHP. Patienter skulle være ≥ 12 år og have haft mindst to porfyrianfald indenfor seks mdr. før baseline. Ved inklusion i studiet skulle patienter ophøre med eventuel profylaktisk behandling med hæmin. Opfølgningstiden for den placebo-kontrollerede del af studiet var 6 måneder. Ved overgangen til ENVISION *open label extension* (OLE) overgik [redacted] patienterne i hver af de to behandlingsarme til behandling med givosiran 1,25 mg/kg, mens de resterende patienter modtog behandling med 2,5 mg/kg. Undervejs i ENVISION OLE kunne patienter, der modtog den lavere dosis, overgå til 2,5 mg/kg, hvis de ikke opnåede tilfredsstillende klinisk respons. Ved afslutningen på ENVISION OLE var alle patienter overgået til 2,5 mg/kg givosiran.

Det protokollerede ophør med profylaktisk hæminbehandling forud for ENVISION kan have medført en opblussen af sygdommen. Derudover kan patienter med høj anfaldsfrekvens eller betydelig frygt for anfald eller komorbiditeter være underestimeret i studiet. Ved baseline varierer patienternes anfaldsrate betydeligt, og nogle patienter oplever meget hyppige anfald. I ENVISION er derfor muligvis en overrepræsentation af mere syge patienter sammenlignet med den danske patientpopulation. ENVISION-studiet inkluderer derudover patienter fra 18 lande, som anvender forskellig klinisk praksis, hvad angår forebyggelse og behandling af anfald. Forskellene i behandling på tværs af studielandene gør det vanskeligt at bestemme sværhedsgraden af patienternes anfald. Den danske patientpopulation, der er kandidater til behandling med givosiran, er meget lille, og det er derfor vanskeligt at vurdere, hvorvidt studiepopulationen i ENVISION er sammenlignelig med den danske patientpopulation. Overordnet set vurderer Medicinrådet dog, at data fra ENVISION kan bruges til at vurdere effekten af givosiran i dansk klinisk praksis. Opfølgningstiden på den dobbeltblindede periode i ENVISION er 6 mdr., hvilket muligvis er for kort tid til at vurdere en evt. effekt af givosiran på kroniske symptomer. Data fra det ublindede ENVISION OLE er derfor medtaget i vurderingen.



Effekt:

Årlige anfald:

Efter 6 måneders behandling var den gennemsnitlige årlige anfaldsrate (AAR) 3,35 (95 % CI: 2,37; 4,74) og 12,26 (95 % CI: 9,22; 16,29) for patienter med AHP i behandling med hhv. givosiran og placebo. Dette svarer til, at patienter med AHP i behandling med givosiran opnåede en 72,3 % (95 % CI: 57-83 %) reduktion i AAR sammenlignet med patienter i behandling med placebo. Opfølgingsdata fra ENVISION OLE ved 36 mdr. viser fortsat reduktion i AAR, både hos patienter, der igennem hele studieperioden havde modtaget givosiran (gns. AAR (SEM): [REDACTED]), og hos patienter, der efter 6 måneders behandling med placebo var overgået til behandling med givosiran (gns. AAR (SEM): [REDACTED]).

I løbet af den 6 måneder lange dobbeltblindede periode oplevede [REDACTED] af patienterne med AHP i behandling med givosiran ingen anfald, mens [REDACTED] af patienterne behandlet med placebo ikke havde anfald i perioden. Opfølgingsdata fra ENVISION OLE viser, at [REDACTED] af de patienter, der igennem hele studieperioden har været i behandling med givosiran, opnåede anfaldsfrihed i perioden [REDACTED], og en tilsvarende andel blev ved denne tidshorisont observeret blandt de patienter, der efter placebobehandling i den dobbeltblindede periode var overgået til givosiran.

Smerte, udmattelse og kvalme:

Det kliniske studie undersøgte derudover effekten af givosiran på patienternes oplevelse af smerte, udmattelse og kvalme. Smerte og udmattelse blev vurderet ud fra hhv. *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) og *Brief Fatigue Inventory-Short Form* (BFI-SF), der måler patientens værste smerte og værste udmattelse i løbet af de sidste 24 timer. I løbet af den dobbeltblindede periode blev smerte, udmattelse og kvalme dagligt vurderet af patienten og angivet på en skala fra 0-10, hvor en lavere score indikerer mindre smerte/udmattelse/kvalme.

Seks måneders behandling med givosiran medførte en reduktion i det mediane areal under kurven for smerte på 10,1 (IQR: -22,8; 0,9) hos patienter med AIP, sammenlignet med placebo. Andelen af patienter med AHP, der opnåede en reduktion i den gennemsnitlige ugentlige smertescore på ≥ 2 point, var [REDACTED] og [REDACTED] efter 6 måneders behandling med hhv. givosiran og placebo. Efter overgang til OLE og yderligere 6 måneders behandling opnåede [REDACTED] af patienterne, der igennem hele forløbet havde været i behandling med givosiran, en forbedring i den gennemsnitlige ugentlige smertescore på ≥ 2 point. Blandt patienter, der efter behandling med placebo var overgået til givosiran, var den tilsvarende andel [REDACTED].

Efter 6 måneder var der [REDACTED] mellem givosiran og placebo ift. ændringen i det gennemsnitlige areal under kurven fra baseline for udmattelse og kvalme (hhv. [REDACTED] og [REDACTED]).

Livskvalitet

Patienternes livskvalitet blev målt vha. *12-Item Short-Form Health Survey* (SF-12) og *European Quality of Life Visual Analog Scale* (EQ-5D VAS).



SF-12

Baseret på data fra SF-12-spørgeskemaet opnåede patienter med AHP efter 6-måneders behandling med givosiran og placebo en median ændring i *Physical Component Score* (PCS) på hhv. 4,20 og 1,43, og den justerede gennemsnitlige forskel mellem givosiran og placebo var 3,9 (95 % CI: 0,6; 7,3) til fordel for givosiran. I løbet af ENVISION OLE blev der derudover registreret en stigende PCS-score i begge behandlingsarme.

Efter 6-måneders behandling opnåede patienter med AHP en gennemsnitlig ændring i *Mental Component Score* (MCS)

ved [redacted] behandling med hhv. givosiran og placebo, og den justerede gennemsnitlige forskel mellem givosiran og placebo var 2,1 (95 % CI: -1,7; 5,8) til fordel for givosiran. I løbet af ENVISION OLE blev der derudover registreret en stigende MCS-score i begge behandlingsarme, om end stigningen var mest udtalt blandt patienter, der igennem hele studiet modtog givosiran.

På tværs af alle 8 domæner i SF-12 var punkttestimaterne positive ved 6 måneders opfølgning, dvs. til fordel for givosiran. Derudover sås der for begge behandlingsarme i OLE-studiet stigende værdier for alle domæner.

EQ-5D VAS

Efter 36 måneders behandling var den mediane forbedring i VAS-score [redacted] blandt patienter, der i hele studiet havde modtaget behandling med givosiran. Patienter, der efter den dobbeltblindede periode overgik fra placebo til givosiran, opnåede en median forbedring på [redacted], målt fra overgangen til givosiran (6 mdr.) frem til 36 mdr.

Sikkerhed:

I det kliniske studie blev der rapporteret flere bivirkninger ved behandling med givosiran sammenlignet med placebo. Behandling med givosiran er generelt godt tolereret, og de hyppigste bivirkninger er reaktioner ved injektionsstedet, kvalme og udmattelse. Behandlingsophøret i de kliniske studier var meget lavt, hvilket også indikerer, at bivirkningerne overvejende er milde og reversible. Dog vurderer Medicinrådet, at den korte opfølgningstid og det lave patientantal i studiet betyder, at risikoen for potentielle sjældne, alvorlige bivirkninger endnu ikke er tilstrækkeligt belyst. Patienter i behandling med givosiran bør derfor monitoreres løbende.

Medicinrådets vurdering af den kliniske effekt og sikkerhed

Samlet set vurderer Medicinrådet, at givosiran reducerer forekomsten af anfald hos patienter med AHP, og effekten ser ud til at indtræffe indenfor få ugers behandling.

Givosiran ser derudover ud til at medføre en klinisk relevant forbedring i oplevelsen af smerte hos nogle patienter, og at denne andel af patienter [redacted].

I løbet af den dobbeltblindede periode ses der ingen klinisk relevant effekt af givosiran på udmattelse og kvalme. Dette kan til dels skyldes, at studiets opfølgningstid er for kort til at kunne se en klinisk relevant effekt på kroniske symptomer. Medicinrådet



bemærker, at symptomerne på AHP, herunder smerter, udmattelse og kvalme, varierer betydeligt mellem patienter, hvilket gør det vanskeligt at vurdere ændringer i disse kroniske symptomer, særligt når der er tale om en forholdsvis lille patientpopulation. Ud fra litteraturen er der derudover ikke evidens for en klar sammenhæng mellem antallet af anfald og patientens oplevelse af kroniske symptomer. Medicinrådet vurderer samlet set, at den primære effekt af givosiran ud fra de tilgængelige data ser ud til at være reduktion af antallet af anfald, mens lægemidlet ser ud til at have mindre effekt på de kroniske symptomer, der er forbundet med AHP.

Behandling med givosiran medfører forbedring i patienternes livskvalitet, og effekten ser ud til at stige over tid. Det er dog usikkert, hvor stor denne forbedring er.

Behandling med givosiran er forbundet med flere bivirkninger end ingen behandling, men behandlingen er generelt godt tolereret. Risikoen for potentielle sjældne, alvorlige bivirkninger er dog endnu ikke tilstrækkeligt belyst.

Omkostningseffektivitet

Virksomheden har indsendt en cost-utility analyse (CUA), der sammenligner givosiran og *best supportive care* (BSC) for patienter med akut hepatisk porfyri (AHP). Medicinrådet vurderer, at der er store usikkerheder forbundet med den sundhedsøkonomiske analyse.

Den sundhedsøkonomiske model er baseret på en antagelse om, at antallet af patienternes anfald, defineret som modellens helbredsstadier, korrelerer med sværhedsgraden af patienternes kroniske symptomer og patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Medicinrådet vurderer dog, at der ikke findes nogen etableret sammenhæng mellem antallet af oplevede anfald, sværhedsgraden af eventuelle kroniske symptomer eller patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL). Grundet den store usikkerhed om strukturen i den anvendte modellering har Medicinrådet i denne sag valgt ikke at tilpasse ansøgers model efter Medicinrådets antagelser. I stedet har Medicinrådet valgt en forsimplet tilgang, hvor ansøgers analyse er udgangspunkt for resultatet, men hvor Medicinrådet har udført en række tilpasninger til ansøgers analyse, der kan ses som additive følsomhedsanalyser omkring de centrale usikkerheder. Disse tilpasninger retter dog ikke op på modellens strukturelle problem omkring sammenhæng mellem antal anfald, kroniske symptomer og helbredsrelateret livskvalitet. Formålet med denne forsimplede sundhedsøkonomiske analyse er at understrege de mange usikkerheder ved modellen og dermed deres betydning på analysens resultat.

Med afsæt i ovenstående fremgangsmåde ligger QALY-gevinsten mellem [redacted], omkostninger mellem [redacted] mio. DKK og ICER'en mellem [redacted] mio. DKK.

Den ændring, der har størst indflydelse på ICER'en, er at anvende HRQoL data for patienter med multipel sklerose i stedet for det eksterne HRQoL data, som ansøger har anvendt. Ligeledes har patienternes vægt afgørende indflydelse på resultatet, da patienterne skal have dobbelt dosis, hvis de vejer over 75 kg.



Indhold

Begreber og forkortelser	13
1. Baggrund	15
1.1 Om vurderingen	15
1.2 Akut hepatisk porfyri	15
1.3 Givosiran	16
1.4 Nuværende behandling	17
2. Effekt og sikkerhed	17
2.1 Litteratursøgning.....	17
2.2 Kliniske studier	18
2.2.1 ENVISION.....	20
2.2.2 ENVISION OLE	22
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	23
2.3.1 Population.....	24
2.3.2 Intervention	26
2.3.3 Komparator	27
2.3.4 Effektmål	27
2.4 Sammenligning af effekt	28
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	28
2.4.2 Oversigt over effektmål	29
2.4.3 Oversigt over effektestimater	30
2.4.4 Årlig anfaldsrate (AAR).....	31
2.4.5 Andel patienter uden anfald	35
2.4.6 Værste daglige smertescore	37
2.4.7 Værste daglige udmattelsesscore	39
2.4.8 Værste daglige kvalmescore	40
2.4.9 Livskvalitet	41
2.5 Sammenligning af sikkerhed	48
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	52
3. Sundhedsøkonomisk analyse	53
3.1 Patienternes alder.....	57
3.2 Helbredsstadier i modellen	57
3.3 Årlig anfaldsrate i hvert helbredsstadie.....	58
3.4 Fordeling af patienter i helbredsstadierne ved modellens start.....	58
3.5 Overdødelighed hos AHP-patienter	58
3.6 Andel af asymptomatiske kvinder, der seponerer behandling efter menopause.....	58
3.7 Forbedrende effekt ved givosiran.....	59
3.8 Ekstrapolering af behandlingstid (ToT)	59
3.9 Anvendte nytteværdier.....	60



3.10	Opioidafhængighed	61
3.11	Patienternes vægtfordeling	61
3.12	Omkostninger forbundet med kroniske symptomer	61
4.	Diskussion.....	61
5.	Referencer	64
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	66
7.	Versionslog	68
8.	Bilag.....	69
8.1	Risk of Bias	69
8.2	Øvrige effektmål	70
8.2.1	Niveau af ALA i urin.....	70
8.2.2	Niveau af PBG i urin	71
8.2.3	Årligt antal dage med hæminforbrug	72
8.2.4	Gennemsnitlig andel af dage med opioidforbrug over 6 mdr.	74
8.2.5	Behov for støtteperson.....	75
8.2.6	PGIC.....	76
8.2.7	PPEQ.....	77
8.3	Resultater for patienter med AIP.....	79



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 66.



Begreber og forkortelser

AAR:	Årlig anfaldsrate
AHP:	Akut hepatisk porfyri
AIP:	Akut intermitterende porfyri
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ALA:	Aminolevulinsyre
ALAS1:	Aminolevulinsyre syntase 1
ALT:	Alanin aminotransferase
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</i>
HCP:	Hereditær koproporfyri
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	<i>Health-related quality of life</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OLE:	<i>Open label extension</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PBG:	Porphobilinogen
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSUR:	Periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning
QALY:	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)



RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SEM:	<i>Standard error of the mean</i>
SF-12:	<i>12-Item Short-Form Health Survey</i>
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
ToT:	<i>Time on treatment</i>
VAS:	<i>Visual analog scale</i>
VP:	Variegat porfyri



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet givosiran til behandling af patienter med akut hepatisk porfyri (AHP).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Alnylam Sweden AB.

Alnylam Sweden AB fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 2. marts 2020.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Alnylam Sweden AB. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende porfyrisygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Akut hepatisk porfyri

Porfyri er en gruppe af sjældne, arvelige sygdomme, som skyldes nedsat aktivitet af et af otte enzymer, der indgår i dannelsen af hæm, der blandt andet findes i hæmoglobin og leverens cytokrom P450-system. Påvirkningen af hæmsyntesen fører til en ophobning af aminolevulinsyre (ALA) og porphobilinogen (PBG), som er forstadier til hæm. Ophobningen af disse stoffer kan føre til udvikling af symptomer på porfyri såsom akutte anfald og kroniske symptomer [1–3].

Porfyri omfatter en række subtyper, der klassificeres som enten hepatiske eller erythropoietiske, afhængigt af hvor i kroppen forstadierne primært dannes. Desuden klassificeres de som akutte (neurologiske) eller kutane (fotosensitive), afhængigt af hvordan undertypen overvejende manifesterer sig [1–3].

Akut hepatisk porfyri (AHP) omfatter fire subtyper af porfyri, hvoraf akut intermitterende porfyri (AIP) er den hyppigste (ca. 80 % af patienterne med AHP har AIP). AIP er ligeledes den mest hyppige type i Danmark, men typerne hereditær koproporfyri (HCP) og variegat porfyri (VP) ses også [1–3]. Forekomsten af AIP i Danmark er omkring 2-3/100.000, mens incidensen er ukendt. Der kendes til ca. 10 personer i Danmark med henholdsvis HCP og VP [1].

Ca. 80 % af patienter med AHP er kvinder [3,4]. Dette skyldes formentlig, at niveauet af kvindelige kønshormoner kan påvirke dannelsen af hæm ved at inducere enzymet ALAS1 og derved fremkalde klinisk ekspresion af den underliggende sygdomsfremkaldende genetiske variant.



Blandt bærere af genetiske varianter, der kan føre til AHP, vil mere end 80 % aldrig opleve et porfyrianfald, mens de, der udvikler AHP, vil opleve mindst ét anfald. Kun 3-8 % af symptomatiske patienter har tilbagevendende anfald (typisk defineret som mindst 4 årlige anfald), og langt størstedelen af symptomatiske patienter vil derfor kun opleve få anfald.

Symptomer på AHP indtræder typisk efter puberteten. Varigheden af et anfald kan være fra timer til flere uger. Et akut anfald viser sig ved neuro-viscerale symptomer (dvs. symptomer relateret til nerver i de indre organer), herunder særligt intense mavesmerter foruden opkastning og forstoppelse, intense rygsmerter, takykardi (forhøjet hjerterytme), hypertension (forhøjet blodtryk), paræstesier (føleforstyrrelser), pareser (delvise lammelser) og psykiske symptomer som f.eks. hallucinationer. Hvis ubehandlet kan et svært anfald i sjældne tilfælde være dødeligt [1–3]. Patienter med HCP og VP vil desuden kunne have kutane symptomer som skrøbelig hud, vesikler, sår, hyperpigmentering (ændringer i hudfarve) og hypertrikose (øget behåring) [1]. Mellem anfald oplever patienter med AHP også ofte kroniske symptomer, der kan vise sig som smerter i bevægeapparatet, kvalme, træthed og angst [5,6]. Andelen af patienter, der oplever kroniske symptomer såsom neuropati, myopati og abdominale smerter mellem anfald, varierer fra 18-66 % mellem studiepopulationer [5,7,8]. Patienter med forholdsvis få anfald kan opleve en høj forekomst af kroniske symptomer såsom udmattelse, smerter, angst og søvnløshed [9], og sammenhængen mellem antal anfald og forekomsten og sværhedsgraden af kroniske porfyri-relaterede gener er ikke klar.

Patienter vil også ofte opleve nedsat livskvalitet, både pga. selve anfaldene men også pga. de kroniske symptomer [5].

Langsigtede komplikationer af AHP inkluderer en øget risiko for leverkræft, hvilket muligvis skyldes kræftfremkaldende egenskaber af ALA [10].

De hyppigste faktorer, som kan udløse et anfald, er psykiske og fysiske belastninger som infektioner, faste (nedsat kulhydratindtag), alkohol, stress, hormoner og medicin [1–3]. Hos kvinder kan anfald optræde i relation til menstruationscyklussen på grund af hormonelle ændringer [8], og anfaldsbyrden kan hos nogle kvinder falde ved menopausen.

1.3 Givosiran

Givosiran er godkendt af EMA med indikation til behandling af AHP hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre. Givosiran er et *orphan drug*, som har fået tildelt *PRIME designation* og været igennem *accelerated assessment* i EMA [4,11].

Givosiran er en RNAi-behandling rettet mod enzymet aminolevulinsyre syntase 1 (ALAS1), som er ansvarlig for det første trin i dannelsen af hæg i leveren. Givosiran forårsager nedbrydning af ALAS1 mRNA i leverceller, hvilket medfører, at niveauet af de neurotoksiske forstadier til hæg (ALA og PBG) reduceres, hvilket kan mindske antallet af akutte porfyrianfald. Givosiran er en forebyggende behandling, som kan reducere antallet af akutte porfyrianfald [4,11].



Givosiran administreres via subkutan injektion. Den anbefalede dosis er 2,5 mg/kg én gang månedligt. Behandlingen kan potentielt fortsætte i patientens levetid, med mindre behandlingsafbrydelse eller seponering er klinisk indikeret [4,11]. Baseret på tilgængelig information om patienter fulgt ved endokrinologisk afdeling, OUH, som har landsfunktion for behandling af patienter med porfyri med indlæggelsesbehov som anført, vurderes det, at den danske patientpopulation aktuelt udgør mindre end 5 personer.

1.4 Nuværende behandling

Der findes for nuværende ingen godkendte behandlingsmuligheder til at forebygge anfald eller behandle eventuelle kroniske symptomer. Patienter kan forsøge at håndtere sygdommen ved at undgå faktorer, som kan udløse anfald. Hvis patienten oplever symptomer eller anfald, skal disse håndteres, som de fremkommer. Patienten kan ofte selv behandle milde symptomer ved at indtage en øget mængde glukose (4-6 stykker sukker/time svarende til 10-15 g/time). Tilførsel af glukose hæmmer de første trin i dannelsen af hæg. Hvis glukosetilførsel ikke medfører bedring i løbet af 3 døgn, eller symptomerne udvikles hurtigt trods glukosen, bør indlæggelse på hospital overvejes. Den initiale behandling på hospitalet er glukoseinfusion (300-400 g/døgn). Behandlingen skal fortsætte, til symptomerne er svundet [2,3].

Ved manglende effekt af glukoseinfusion eller ved alvorlige anfald behandles med hæmin, et middel udvundet af blod. Infusion af hæmin bremser effektivt dannelsen af hæg ved at hæmme det første hastighedsbestemmende enzym i syntesen. Hæmin tilføres dagligt i op til 4 døgn. Hvis der er utilstrækkelig respons efter det første behandlingsforløb, kan behandlingsforløbet undtagelsesvist gentages. Klinisk effekt på smerter og viscerale symptomer forekommer i reglen efter 1-2 døgn, men virkningen af hæmin på eventuelle pareser og lammelser er dårligere. Derudover kan symptomatisk behandling, herunder behandling af smerter, hypertension, takykardi, kvalme, opkast og kramper, formindske symptomerne på AHP, både under og mellem anfald. Hæmin er forbundet med en række bivirkninger, blandt andet forgiftning ved jernophobning (forhøjet serum-ferritin) [12]. Biokemisk kan effekten monitoreres ved daglig måling af ALA og PBG i urinen [2,3].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, da ansøgningen er baseret på et publiceret head-to-head studie, der sammenligner effekten af givosiran med placebo.



2.2 Kliniske studier

Nedenfor beskrives og vurderes de studier, som Medicinrådet har valgt at anvende i deres vurdering af den kliniske effekt og sikkerhed for intervention og komparator.

Ansøger har i sin ansøgning valgt at inkludere data fra et klinisk RCT-studie (ENVISION). Ansøger har derudover inkluderet data fra ENVISION OLE, som er et open-label extension studie af givosiran.

Resultater fra ENVISION OLE ved mere end 24 måneders opfølgning er endnu ikke publiceret i peer-reviewed videnskabelige artikler, og data ved 36 mdr. er derfor baseret på *data on file*.

I Tabel 2-1 ses en oversigt over de kliniske studier, som indgår i vurderingen.

Medicinrådet vurderer, at alle relevante studier er inkluderet i sammenligningen af klinisk effekt og sikkerhed mellem givosiran og placebo.

Ved markedsføringstilladelsen af givosiran har EMA krævet, at ansøger indsender periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er). Ansøger oplyser, at ENVISION OLE-studiet vil fortsætte, indtil der foreligger op til 36 måneders opfølgningstid på sikkerhed ved behandling med givosiran. Derudover vil ansøger monitorere sikkerheden ved givosiran i et *real-world setting* vha. et AHP-register kaldet ELEVATE. ELEVATE vil inkludere ca. 150 patienter fordelt over Europa og Nordamerika med en gennemsnitlig opfølgningstid på mindst 6 år.



Tabel 2-1. Oversigt over de kliniske studier, som er anvendt i Medicinrådet vurdering af givosiran

Studienavn [NCT-nummer] Reference	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds-økonomiske analyse
ENVISION og ENVISON-OLE [NCT03338816] [13]	Patienter ≥ 12 år med AHP	Givosiran SC 2,5 mg/kg én gang månedligt	Placebo	Årlig anfaldsrate (AAR) hos patienter med AIP	AAR hos patienter med AHP, niveau af ALA i urinen, niveau af PBG i urinen, årligt antal dage med hæminforbrug, værste daglige smertescore, værste daglige udmattelsesscore, værste daglige kvalme score, SF-12 Eksplorative effektmål: Andel patienter med 0 anfald, gns. andel af dage med opioidforbrug over 6 mdr., PGIC ved 6 mdr., PPEQ ved 6 mdr.	Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. Balwani et al., N Engl J Med 2020. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. Ventura et al., Liver International 2022. Data on file: CLINICAL STUDY REPORT 2 INTERIM ANALYSIS FOR ALN-AS1-003 (GIVOSIRAN), Alnylam Pharmaceuticals, 2021 Eighteen-Month Interim Analysis of Efficacy and Safety of Givosiran, an RNAi Therapeutic for Acute Hepatic Porphyria, in the Envision Open Label Extension, Kuter et al., Blood (poster presentation, abstract), 2020	Anvendt til estimering af transitions-sandsynligheder og AAR



2.2.1 ENVISION

ENVISION er et dobbelt-blindet, placebokontrolleret fase III-studie, der undersøger den kliniske effekt og sikkerhed af givosiran sammenlignet med placebo hos patienter med AHP. Inkluderede patienter skulle være diagnosticeret med AHP, have forhøjet niveau af ALA eller PBG (≥ 4 gange højere end den øvre grænse for normalområdet) i urinen samt enten have en kendt patogen mutation associeret med AHP eller have biokemiske og kliniske fund forenelige med en diagnose med AHP. Patienter skulle være ≥ 12 år og skulle indenfor seks mdr. før baseline have haft mindst to porfyrianfald, som krævede enten indlæggelse på et hospital, akut besøg i sundhedsvæsenet eller administration af IV-hæmin. Ved inklusion i studiet skulle patienter ophøre med eventuel profylaktisk behandling med hæmin, og måling af ALA og PBG blev foretaget mindst 4 dage efter ophøret med den profylaktiske behandling.

Patienterne blev inkluderet fra 18 lande, og porfyrianfald blev behandlet iht. den gældende nationale praksis.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til månedlig subkutan behandling med enten givosiran 2,5mg/kg (n=48) eller placebo (n=46). Randomiseringen var stratificeret ift. porfyri-subtype (hereditær koproporfyri (HCP), variegat porfyri (VP), ALA-dehydrasedeficient porfyri med en identificeret mutation eller AHP uden identificeret mutation), tidligere profylaktisk behandling med hæmin samt høj eller lav årlig anfaldsrate indenfor de seneste 12 mdr. Historisk høj og lav årlig anfaldsrate (målt i 6 mdr. forud for randomiseringen) blev defineret som hhv. ≥ 7 eller < 7 anfald indenfor de seneste 12 mdr. hos patienter i profylaktisk hæminbehandling, og ≥ 12 eller < 12 anfald hos patienter, der ikke modtog profylaktisk behandling. Baselinekarakteristika for patientpopulationen er vist i Tabel 2-2.

Det primære endemål var årlig rate af anfald, defineret som anfald, der krævede enten indlæggelse på et hospital, akut besøg i sundhedsvæsenet eller administration af IV-hæmin, blandt patienter med AHP. Sekundære endemål inkluderede ALA- og PBG-niveauer i urin, årligt antal dage med hæminforbrug, årlig anfaldsrate blandt patienter med AHP, daglige værste score ift. smerte, udmattelse og kvalme samt ændring i PCS i SF-12.

Både effekt og sikkerhed blev analyseret efter en opfølgningstid på 6 mdr. Statistiske analyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der havde modtaget mindst én dosis givosiran eller placebo. Det primære endemål og de fleste sekundære endemål blev undersøgt i patienter med AHP, der havde en patogen mutation.

Patienter, der gennemførte ENVISION-studiet, havde mulighed for at overgå til ENVISION OLE-studiet.



Tabel 2-2. Baselinekarakteristika for ENVISION

Population	Patienter med AHP			Patienter med AIP		
Studiearm	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Samlet (n=94)	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Samlet (n=89)
Alder, gns. år (SD)	37,4 (10,5)	40,1 (12,1)	38,8 (11,4)	37,3 (10,5)	40,7 (12,0)	39,0 (11,4)
Kvinder, n (%)	41 (89)	43 (90)	84 (89)	39 (91)	41 (89)	80 (90)
BMI, kg/m ² (SD)	25,5 (6,4)	24,3 (5,2)	24,9 (5,8)	25,7 (6,3)	24,3 (5,2)	24,9 (5,8)
Etnicitet, n (%)						
Kaukaskisk	34 (74)	39 (81)	73 (78)	33 (77)	37 (80)	70 (79)
Afro-amerikansk	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0
Asiatisk	7 (15)	8 (17)	15 (16)	6 (14)	8 (17)	14 (16)
Andre	4 (9)	1 (2)	5 (5)	4 (9)	1 (2)	5 (6)
Akut intermitterende porfyri med identificeret mutation (%)	43 (93)	46 (96)	89 (95)	43 (100)	46 (100)	89 (100)
Ikke-akut intermitterende porfyri [§]						
Alle subtyper	3 (7)	2 (4)	5 (5)	N/A	N/A	N/A
Hereditær koproporfyri	0	1 (2)	1 (1)	N/A	N/A	N/A
Variegat porfyri	1 (2)	1 (2)	2 (2)	N/A	N/A	N/A
Akut hepatisk porfyri uden identificeret mutation	2 (4)	0	2 (2) [¶]	N/A	N/A	N/A
Sygdomsvarighed, år (SD)	8,3 (8,5)	11,1 (11,2)	9,7 (10,0)	8,4 (8,7)	11,5 (11,3)	10,0 (10,2)
Tidligere hæmin profylakse, n (%)						
Ja	18 (39)	20 (42)	38 (40)	17 (40)	20 (43)	37 (42)



Population	Patienter med AHP			Patienter med AIP		
Studiearm	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Samlet (n=94)	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Samlet (n=89)
Nej	28 (61)	28 (58)	56 (60)	26 (60)	26 (57)	52 (58)
Historisk årlig anfaldsrate						
Høj, n (%)	21 (46)	24 (50)	45 (48)	20 (47)	23 (50)	43 (48)
Lav, n (%)	25 (54)	24 (50)	49 (52)	23 (53)	23 (50)	46 (52)
Median rate (IQR)	7 (4–14)	8 (4–18)	8 (4–16)	8 (4–14)	8 (4–18)	8 (4–16)
Tidligere kroniske symptomer, n (%)*						
Ja	26 (57)	23 (48)	49 (52)	24 (56)	22 (48)	46 (52)
Nej	20 (43)	25 (52)	45 (48)	19 (44)	24 (52)	43 (48)
Tidligere langtidsforbrug af opioid, n (%) [†]						
Ja	13 (28)	14 (29)	27 (29)	12 (28)	14 (30)	26 (29)
Nej	33 (72)	34 (71)	67 (71)	31 (72)	32 (70)	63 (71)

[§] Ingen patienter med aminolævulinat dehydratase deficient porfyri blev inkluderet i studiet. [¶] To patienter med akut hepatisk porfyri uden identificeret mutation blev af investigator vurderet til at have akut intermitterende porfyri, baseret på biokemiske analyser. * Hvis patienter dagligt eller på de fleste dage uden anfald udviste symptomer på porfyri, blev disse symptomer af investigator vurderet at være kroniske. [†] Opioidforbrug blev defineret som langtidsforbrug, hvis patienterne rapporterede at benytte opioider dagligt eller på de fleste dage uden anfald. IQR: Interquartile range; NA: Ikke relevant.

2.2.2 ENVISION OLE

ENVISION OLE er et multicenter, open-label extension-studie, som har til formål at vurdere sikkerheden og effekten af givosiran SC 2,5 mg/kg eller 1,25 mg/kg én gang månedligt ved kontinuerlig behandling over længere tid (op imod 30 måneders aktiv behandling efter overgang fra ENVISION). Ud af de i alt 94 patienter inkluderet i ENVISION-studiet overgik 93 til ENVISION OLE. Én patient, som i ENVISION modtog behandling med givosiran, fik forhøjede levertal og ophørte behandlingen. Ved overgang til ENVISION OLE overgik 20 og 17 patienter, der i ENVISION blev behandlet med hhv. givosiran og placebo, til behandling med 1,25 mg/kg givosiran, mens de resterende patienter (n=27 og n=29, der initialt havde været i behandling med hhv. givosiran og placebo) modtog behandling med 2,5 mg/kg givosiran. Af de 37 patienter, der initialt modtog behandling med 1,25 mg/kg, opnåede 18 ikke tilfredsstillende klinisk respons,



defineret som f.eks. gennembrudsanfald eller vedvarende kroniske symptomer. Efter ca. 13 måneders behandling overgik disse patienter derfor til givosiran 2,5 mg/kg.

Som følge af en efterfølgende protokolændring fik alle patienter, der modtog behandling med givosiran 1,25 mg/kg og ikke havde forhøjede transaminaseniveauer eller var intolerable overfor behandlingen, mulighed for at overgå til behandling med givosiran 2,5 mg/kg. Ved udgangen af ENVISION OLE var [redacted] overgået til behandling med 2,5 mg/kg. I ENVISION OLE blev der overvejende undersøgt de samme effektmål som i ENVISION-studiet, dog var der generelt længere tidsintervaller mellem målingerne. I måned 19-36 af ENVISION OLE blev ALA og PBG således målt hver anden måned, mens SF-12 og EQ-5D-5L blev målt hver 6. måned. PPEQ blev målt ved 12, 18 og 24 mdr. Frem til 12. måned udfyldte patienterne dagligt deres elektroniske dagbøger, herefter blev dagbøger kun udfyldt ifm. potentielle anfald.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter \geq 12 år med AHP, som har aktiv sygdom med tilbagevendende anfald (\geq 4 årlige anfald)	Medicinrådet finder det vanskeligt at sammenligne populationen i ENVISION-studiet med den forventede danske patientpopulation, da der er meget få patienter i Danmark.	Patienter \geq 30 år med AHP, da de i Danmarks diagnosticeres tidligere end i det kliniske studie.
Intervention	Givosiran 2,5 mg/kg (s.c.)	Dette er den indicerede dosis, som Medicinrådet vurderer, er relevant i vurderingen. Givosiran forventes at blive givet som livslang behandling, dog vil en andel kvindelige patienter stoppe behandlingen ved menopause.	Givosiran 2,5 mg/kg anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Patienter, der vejer over 75 kg, har brug for at få to hætteglas. I ENVISION vejede patienterne i gennemsnit 65 kg.
Komparator	Placebo og <i>best supportive care</i> (BSC)	Der findes ikke anden godkendt forebyggende behandling, og Medicinrådet vurderer derfor, at placebo er en passende komparator i det kliniske studie.	Da der ikke findes anden godkendt behandling, er <i>best supportive care</i> (BSC) i form af glukosebehandling og hæminbehandling på hospitalet ved akutte anfald, hvis glukosebehandling ikke medfører bedring, anvendt som



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effekt mål	Årlig anfaldsrate (AAR) Andel patienter uden anfald Niveau af ALA og PBG i urin Årligt antal dage med hæminforbrug Andel af dage med opioidforbrug Behov for støtteperson Værste daglige scorer for smerte, udmattelse og kvalme Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D VAS og SF-12) Sikkerhedsdata	Medicinrådet benytter til den kliniske vurdering effektmålene: Årlig anfaldsrate (AAR), Andel patienter uden anfald, Værste daglige scorer for smerte, udmattelse og kvalme, Livskvalitet (EQ-5D VAS og SF-12) samt sikkerhedsdata. Medicinrådet har ønsket at belyse effekten af givosiran ved længere tids behandling. Efter ønske fra Medicinrådet har ansøger derfor suppleret resultater fra den dobbeltblindede periode (6 måneder) med data fra det ublændede ENVISION OLE-studie (op til 36 måneders opfølgning).	komparator i den sundhedsøkonomiske analyse Effektmålet AAR anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. De resterende effektmål fra det kliniske studie er ikke inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor der i stedet benyttes forskellige eksterne data.

2.3.1 Population

Ansøgers analyse af de kliniske effektmål er baseret på patienter i alderen 12 år og ældre, der oplever mindst 4 årlige anfald. Ansøger har primært rapporteret resultater for patienter med AHP, om end der for flere effektmål er suppleret med data for patienter med AIP.

I den sundhedsøkonomiske analyse er patientpopulationen fra ENVISION-studiet anvendt og derved antages patientpopulationen i den indsendte analyse at have samme patientkarakteristika som i studiet.

Medicinrådets vurdering af population

I dansk klinisk praksis er der meget få patienter, der vil være kandidater til behandling med givosiran, og det er derfor vanskeligt at vurdere, hvorvidt patientpopulationen i ENVISION-studiet er sammenlignelig med den danske patientpopulation.



Medicinrådet ønsker at vurdere givosiran hos patienter med aktiv sygdom og betydelige symptomer. Medicinrådet finder det derfor relevant at undersøge effekten blandt patienter med mindst 4 årlige anfald, hvilket stemmer overens med inklusionskriterierne i ENVISION-studiet. Dog bemærker Medicinrådet, at en enkelt patient i placebo-armen oplevede færre end 2 anfald i løbet af den 6 måneders periode forud for baseline, som krævede enten indlæggelse på et hospital, akut besøg i sundhedsvæsenet eller administration af IV-hæmin. Dette var i modstrid med inklusionskriterierne og blev registreret som en protokolafvigelse [4,13].

Langt størstedelen af patienterne i ENVISION-studiet har AIP (89 ud af 94 patienter, svarende til 95 %), og patienter med andre former for AHP er dermed underrepræsenteret. Dog vurderer Medicinrådet, at de patofysiologiske mekanismer er ens på tværs af alle AHP-subtyper, hvilket er i overensstemmelse med EMAs vurdering [4]. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at den kliniske effekt af givosiran vil være sammenlignelig på tværs af AHP-subtyper. Medicinrådet accepterer derfor, at populationen bestående af patienter med AHP anvendes til at belyse de kliniske effektmål.

I ENVISION-studiet behandles patienternes anfald forskelligt, alt efter klinisk praksis i patienternes hjemland. I ENVISION-studiet vil alvorlige anfald, som i Danmark vil være indlæggelseskrævende, således ofte blive behandlet med i.v.-hæmin i hjemmet eller på en klinik. Medicinrådet vurderer, at forskellene i behandling på tværs af studielandene gør det vanskeligt at bestemme sværhedsgraden af patienternes anfald, og hvorvidt den er sammenlignelig med sværhedsgraden hos den forventede danske patientpopulation. Medicinrådet vurderer, at danske patienter, der vil være kandidater til behandling med givosiran, i gennemsnit oplever 4-5 årlige anfald, og i ENVISION er der dermed muligvis en overrepræsentation af mere syge patienter i ENVISION-studiet sammenlignet med den danske patientpopulation. Dog er den danske patientpopulation så lille, at denne vurdering er forbundet med stor usikkerhed. Derudover vil patienter med en stor sygdomsbyrde også være de patienter, der med størst sandsynlighed vil blive behandlet med givosiran i dansk klinisk praksis.

Forud for ENVISION-studiet modtog en væsentlig del af patienterne forebyggende behandling med hæmin, hvilket er i modstrid med dansk klinisk praksis, hvor patienter ikke modtager forebyggende behandling. Internationale behandlingsvejledninger anbefaler heller ikke forebyggende behandling med hæmin, hvilket dog alligevel anvendes i udvalgte tilfælde. I ENVISION-studiet ophørte den forebyggende hæminbehandling dog inden studiestart. Medicinrådet vurderer, at ophør med profylaktisk hæminbehandling kan have medført en opblussen af sygdommen. Endvidere kan det protokollerede ophør muligvis have medført, at patienter med høj anfaldsfrekvens eller betydelig frygt for anfald eller komorbiditeter er ekskluderet fra studiet.

Medicinrådet bemærker, at patienterne i givosiran-armen i ENVISION-studiet er lidt ældre, har en højere anfaldsrate (vurderet ud fra andelen af patienter med historisk lav vs. høj anfaldsrate) og en lavere forekomst af komorbiditeter sammenlignet med patienterne i placebo-armen. Medicinrådet vurderer dog, at der er tale om mindre forskelle, som ikke påvirker sammenligningen i betydelig grad.



2.3.2 Intervention

Den indicerede dosis for givosiran er 2,5 mg/kg én gang månedligt, og lægemidlet udleveres i hætteglas á 189 mg/ml, hvor hvert hætteglas indeholder 189 mg givosiran. I produktresuméet er der ikke angivet en maksimal total dosis for lægemidlet. Givosiran SC 2,5 mg/kg én gang månedligt er ligeledes foreslået af ansøger.

I ansøgningen er seponering kun beskrevet i tilfælde af forhøjede transaminaseniveauer. I disse tilfælde kan patienten genoptage behandling med givosiran 1,25 mg/kg efter normalisering af transaminaseniveauer. Iflg. EPAR'en er data vedrørende virkning og sikkerhed ved den lavere dosis begrænsede, særligt hos patienter, som tidligere har oplevet transaminaseforhøjelser. Der er ingen data vedrørende sekventiel øgning af dosis på 1,25 mg/kg til dosis på 2,5 mg/kg efter dosisafbrydelse som følge af transaminaseforhøjelser [4].

Ansøger angiver, at der ikke foreligger publiceret data, der kan belyse den kliniske effekt af givosiran efter pausering eller seponering af lægemidlet.

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger anvendt en dosis på 2,5 mg/kg én gang månedlig.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet er enige i, at behandling med givosiran bør følge den indicerede dosis på 2,5 mg/kg SC én gang månedligt. Da der ikke er en maksimum total dosis for givosiran, vil patienter med en kropsvægt over 75,5 kg derfor have behov for to hætteglas.

Givosiran forventes som udgangspunkt at skulle gives som en livslang behandling, men en del kvindelige patienter vil sandsynligvis afslutte behandlingen ifm. menopause, hvor antallet af akutte anfald forventeligt vil falde som en konsekvens af den ændrede hormonbalance.

I ENVISION-studiet blev alle patienter i givosiran-armen som udgangspunkt behandlet med 2,5 mg/kg, men én patient fik undervejs i behandlingen målt alanin aminotransferase (ALT)-niveauer, som var 5,4 gange højere end den øvre grænse for normalområdet. Denne patient fik midlertidigt afbrudt behandlingen med givosiran og genoptog dosering på 1,25 mg/kg efter fald i ALT-niveauer, hvilket var iht. studieprotokollen.

Ved overgangen til ENVISION OLE overgik [redacted] patienterne i hver af de to behandlingsarme til behandling med givosiran 1,25 mg/kg, mens de resterende patienter modtog behandling med 2,5 mg/kg. Undervejs i ENVISION OLE kunne patienter, der modtog den lavere dosis, overgå til 2,5 mg/kg, hvis de ikke opnåede tilfredsstillende klinisk respons. Ved afslutningen på ENVISION OLE var alle patienter overgået til 2,5 mg/kg givosiran. Medicinerådet vurderer, at dette bestyrker, at alle patienter bør modtage den indicerede dosis på 2,5 mg/kg.

Den kliniske effekt rapporteret på baggrund af data fra ENVISION OLE kan muligvis være underestimeret i større grad, idet dosis i dele af studiet har været reduceret for en del af



patienterne. Det er ikke muligt at vurdere i hvor stor grad, at den kliniske effekt er underestimeret.

2.3.3 Komparator

I de kliniske studier er placebo brugt som komparator, og ansøger foreslår *best supportive care* som komparator i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering af komparator

Der findes ingen godkendt behandling til forebyggelse af anfald. I dansk klinisk praksis behandles milde symptomer med indtag af glukose, mens manglende effekt af glukose eller ved alvorlige anfald behandles med hæmin. Medicinrådet er derfor enig i, at placebo anvendes som komparator ved vurderingen af den kliniske effekt af givosiran, mens *best supportive care* (BSC) er en relevant komparator i den sundhedsøkonomiske model.

Dog bemærker Medicinrådet, at patienter i dansk klinisk praksis opfordres til at foretage livsstilsændringer som en del af behandlingen af hepatisk porfyri. Livsstilsændringerne kan f.eks. indebære, at patienterne skal undgå visse lægemidler, kemikalier og fødevarer (såsom tobak og alkohol) samt undgå sult og stress. Det er uvist, om patienterne i de kliniske studier er blevet opfordret til livsstilsændringer, og i hvor stor grad evt. opfordringer er blevet fulgt.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning mellem givosiran og placebo baseret på følgende effektmål: Årlig anfaldsrate (AAR), andel patienter uden anfald, niveau af ALA og PBG i urin, årligt antal dage med hæminforbrug, årligt antal dage med opioidforbrug, behov for støtteperson, værste daglige score for smerte, udmattelse og kvalme, helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L og SF-12), overordnet helbredsstatus og patienterfaringer (PGIC og PPEQ) samt sikkerhedsdata.

Medicinrådets vurdering af effektmål

I ENVISION-studiet er ændring i årlig anfaldsrate (AAR) opgjort som et komposit effektmål bestående af anfald, der kræver enten indlæggelse på et hospital, akut besøg i sundhedsvæsenet eller administration af IV-hæmin.

I dansk klinisk praksis behandles akutte anfald, der ikke kan behandles med glukose i hjemmet, med glukoseinfusion eller administration af i.v.-hæmin på et hospital. Medicinrådet har derfor ønsket at basere vurderingen af givosiran på alvorlige, indlæggelseskrævende anfald. Ansøger har dog redegjort for, at behandlingen af anfald er sket iht. klinisk praksis i hvert af studielandene. Således vil alvorlige anfald, som i Danmark vil være indlæggelseskrævende, ofte blive behandlet med i.v.-hæmin i hjemmet eller på en klinik. Iflg. ansøger er det derfor ikke relevant eller muligt at præsentere data alene for indlæggelseskrævende anfald. Medicinrådet vurderer, at forskellene i behandling på tværs af studielandene gør det vanskeligt at bestemme sværhedsgraden af patienternes anfald, hvilket medfører en usikkerhed i vurderingen af AAR.



Udover ændring i AAR har Medicinrådet baseret vurderingen af givosiran på effektmålet andel patienter uden anfald.

Målinger af smerte, udmattelse og kvalme er relevante effektmål, idet disse er udtalte symptomer ved AHP. For at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet har Medicinrådet valgt at inddrage data indsamlet ved hjælp af værktøjerne EQ-5D samt SF-12.

Endelig er sikkerhedsdata medtaget i vurderingen.

I ENVISION-studiet er effektmålene opgjort efter den dobbeltblindede periode på 6 mdr., hvilket er en forholdsvis kort periode for en kronisk sygdom. Medicinrådet vurderer dog, at perioden er tilstrækkelig til at evaluere, hvorvidt givosiran medfører en reduktion i patienternes anfaldsfrekvens, idet patientpopulationen i de kliniske studier har en relativ høj anfaldsfrekvens ved baseline. Dog kan det være vanskeligt at vurdere givosirans effekt på kroniske symptomer og livskvalitet ved denne tidshorisont, idet disse parametre muligvis påvirkes i større grad over længere tid. Medicinrådet finder det derfor også relevant at belyse effekten af givosiran ved længere tids behandling, og ansøger har derfor suppleret med data fra den ublændede periode i ENVISION OLE (op til 36 måneders opfølgning).

Niveau af ALA og PBG i urin er ikke medtaget, idet Medicinrådet vurderer, at niveauet af ALA og PBG naturligt fluktuerer, og at der ikke findes et fastsat niveau, der kan bruges til at forudsige, hvorvidt et kommende anfald er sandsynligt eller ej. Derudover foreligger der ikke en etableret sammenhæng mellem ALA- og PBG-niveau og forekomsten af anfald eller kroniske symptomer. Årligt antal dage med hæminforbrug, andel af dage med opioidforbrug samt behov for støtteperson indgår ikke i vurderingen, da de inkluderede studielande har forskellige velfærdssystemer og forskellig klinisk praksis, hvilket medfører en markant usikkerhed i de indsamlede data. Overordnet helbredsstatus og patienterfaringer målt ved redskaberne PPIC og PPEG indgår ikke i vurderingen, idet Medicinrådet udelukkende har forholdt sig til helbredsrelateret livskvalitet. Data vedr. ovenstående effektmål kan ses i bilag 5.2.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af givosiran og placebo baseret på data fra ENVISION-studiet. Vurderingen af den kliniske effekt af givosiran baseres derfor primært på data med 6 måneders opfølgning, da ENVISION-studiet var placebokontrolleret i denne periode. Dog er inddraget data med længere opfølgningstid fra ENVISION OLE-studiet, hvor det har været muligt og relevant.



Medicinerådets vurdering af ansøgers analyse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analyse kan anvendes til at belyse forskelle i effekt mellem intervention og komparator. Dog er datagrundlaget baseret på en forholdsvist kort tidshorizont (ca. 3 år), idet behandling med givosiran som udgangspunkt forventes at være livslang. Analysen er derfor behæftet med en betydelig usikkerhed udover de 3 år.

2.4.2 Oversigt over effektmål

Ansøger har indsendt data for alle effektmål efter den dobbeltblindede periode på 6 mdr. baseret på ENVISION-studiet. For ENVISION-studiet varierer det, hvorvidt ansøger har indsendt data for patienter med AHP, AIP eller for begge populationer. Ansøger har derudover indsendt data for alle effektmål baseret på ENVISION OLE-studiet. Data fra ENVISION OLE har forskellige opfølgningstider, og for ENVISION OLE har ansøger udelukkende indsendt data for AHP-populationen. En oversigt over inkluderede effektmål og de forskellige opfølgningstider kan ses i Tabel 2-4.

Tabel 2-4. Oversigt over effektmål

Effektmål	Samlet opfølgningstid				Data anvendt i den sundhedsøkonomiske model
	ENVISION	Population	ENVISION OLE	Population	
Effektmål relateret til symptomer					
Årlig anfaldsrate (AAR)	6 mdr.	AHP og AIP	36 mdr.	AHP	Anvendes
Andel patienter uden anfald	6 mdr.	AIP	36 mdr.	AHP	Anvendes ikke
Værste daglige smertescore	6 mdr.	AIP	Ikke opgjort	AHP	Anvendes ikke
Værste daglige udmattelses-score	6 mdr.	AHP og AIP	Ikke opgjort	AHP	Anvendes ikke
Værste daglige kvalmescore	6 mdr.	AHP og AIP	Ikke opgjort	AHP	Anvendes ikke
Effektmål relateret til livskvalitet					



Effekt mål	Samlet opfølgningstid				Data anvendt i den sundhedsøkonomiske model
	ENVISION	Population	ENVISION OLE	Population	
EQ-5D-5L (VAS)	6 mdr.	AHP	36 mdr.	AHP	Anvendes ikke
12-Item Short-Form	6 mdr.	AHP og AIP	36 mdr.	AHP	Anvendes ikke

2.4.3 Oversigt over effektestimater

Resultaterne for hvert af de kliniske effekt mål blandt patienter med AHP er sammenfattet i Tabel 2-5.

Da patienter med AIP udgør langt størstedelen af den samlede patientpopulation, giver de statistiske analyser for patienter med AHP og AIP sammenlignelige resultater for alle undersøgte effekt mål. Hvor data er tilgængeligt, er resultater derfor opgjort for patienter med AHP, mens særskilte resultater for patienter med AIP kan ses i bilag 5.3.

Tabel 2-5. Sammenfatning af resultater for de kliniske effekt mål

Effekt mål	Givosiran (n=48)	Placebo (n=46)	Resultat
Effekt mål relateret til symptomer			
Årlig anfaldsrate (AAR)			
AAR, gns. (95 % CI)	3,35 (2,37; 4,74)	12,26 (9,22; 16,29)	RR: 0,27 (0,17; 0,43)
Procentuel ændring i AAR sammenlignet med baseline	■ sammenlignet med baseline	■ sammenlignet med baseline	IA
Andel patienter uden anfald	■	■	■
Værste daglige smertescore			
Median ændring i AUC fra baseline (IQR)	-11,5 (-29,2; 3,0)	-5,3 (-23,0; 11,1)	10,1 (-22,8; 0,9)
Værste daglige udmattelsesscore			
Værste daglige udmattelsesscore, justeret	■	■	■



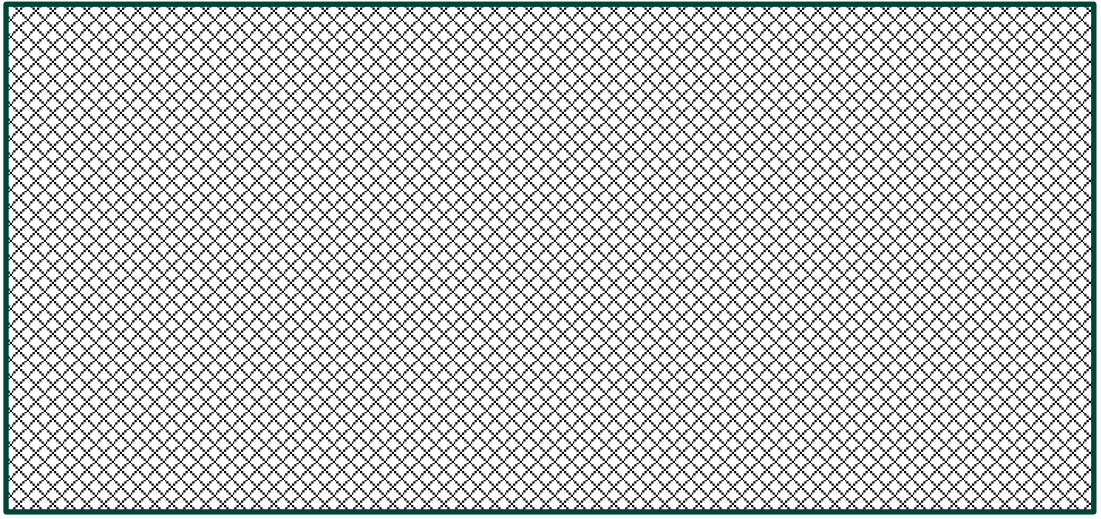
Effekt mål	Givosiran (n=48)	Placebo (n=46)	Resultat
(<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) ændring i AUC fra baseline			
Værste daglige kvalmescore			
Værste daglige kvalmescore, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) ændring i AUC fra baseline	■	■	■
Effekt mål relateret til livskvalitet			
EQ-5D-5L (VAS)			
Ændring i VAS-score efter 36 mdr. målt fra baseline, median (IQR)	■	■*	IA
12-Item Short-Form			
PCS, ændring fra baseline	■	■	Justeret (<i>least-squares</i>) gns.: 3,9 (95 % CI: 0,6; 7,3)
MCS, gns. (95 % CI) ændring fra baseline	■	■	■

Resultaterne er opgjort for den dobbeltblindede periode (6 mdr.), med mindre andet er angivet.* Målt fra overgangen til givosiran ved 6 måneder. AUC: Areal under kurven; MCS: Mental component score; PCS: Physical component score, IA: Ikke angivet.

2.4.4 Årlig anfaldsrate (AAR)

Årlig anfaldsrate (AAR) er et mål for den årlige rate af anfald og er dermed en repræsentativ indikator for sværhedsgraden af AHP. Ændring i AAR er vurderet, da anfald er forbundet med store gener, herunder intense smerter og psykiske symptomer for patienter med AHP. I klinisk praksis er forebyggelse af akutte anfald derfor et behandlingsmål i sig selv.

Udviklingen i AAR baseret på den dobbeltblindede periode og i ENVISION OLE er vist i Figur 2-1. Figuren viser det gennemsnitlige antal anfald pr. patient opdelt i 3 måneders intervaller. AAR blev målt i 6 måneder forud for randomiseringen i ENVISION, og den historiske mediane AAR (IQR) var 8 (4–18) og 7 (4–14) for patienter med AHP, der modtog hhv. givosiran og placebo (se baselinekarakteristik i Tabel 2-2).



[Redacted text block]

Efter 6 mdrs. behandling var den gennemsnitlige AAR 3,35 (95 % CI: 2,37; 4,74) og 12,26 (95 % CI: 9,22; 16,29) for patienter med AHP i behandling med hhv. givosiran og placebo, svarende til at AHP-patienter i behandling med givosiran opnåede en [Redacted] i AAR, mens patienter i behandling med placebo oplevede en [Redacted] (se Tabel 2-6).

En subgruppeanalyse, hvor data for AAR blandt patienter med AIP blev stratificeret ift. køn, var AAR-rate ratio [Redacted] og [Redacted] for hhv. mænd (n=9) og kvinder (n=80). Da konfidensintervallerne overlapper, er det ikke muligt at påvise en forskel i AAR mellem mænd og kvinder.

Opfølgning ved 36 mdr., dvs. efter 6 måneders dobbeltblindet behandling efterfulgt af 30 måneders open-label behandling, viser fortsat reduktion i AAR og lavt patientfracfald [Redacted] (Figur 2-1) blandt patienter med AHP.

[Redacted text block]

[Redacted] Den mediane AAR for hele populationen var [Redacted] ved baseline, hvilket svarer til [Redacted]



Table 2-6. AAR blandt patienter med AHP fra ENVISION og ENVISION OLE ved 6 og 36 mdr. opfølgning

	Placebo/givosiran	Givosiran/givosiran	Forskel (95 % CI)	Alle patienter
Baseline				
n	46	48	-	94
AAR, gns. (SD)	10,7 (9,2)	12,1 (9,0)	-	11,4 (9,1)
AAR, median (Q1, Q3)	7,0 (4,0; 14,0)	8,0 (4,0; 18,0)	-	8,0 (4,0; 16,0)
Efter 6 mdr. (DB-periode)				
n	46	48		94
AAR, gns. (95% CI)*	12,26 (9,22; 16,29)	3,35 (2,37; 4,74)	RR: 0,27 (0,17; 0,43)	-
Procentuel ændring i AAR sammenlignet med baseline	■	■	-	-
AAR, median (Q1, Q3)*	10,65 (2,24; 16,29)	1,04 (0,00; 6,35)	9,61; NT	-
Efter 36 mdr. (OLE periode)				
n	■	■	-	■
Totalt antal anfald, gns. (SEM)	■	■	-	■
Total opfølgningstid, personår	■	■	-	■
AAR, median (Q1, Q3) [‡]	■	■	-	■
ARR, gns. (SEM) [§]	■	■	-	■

Placebo/givosiran inkluderer patienter, der modtog placebo i den dobbeltblindede periode, mens givosiran/givosiran inkluderer patienter, der modtog givosiran både i den dobbeltblindede periode og i ENVISION OLE. * AAR analyseret i AHP-populationen var et præspecificeret endemål som opfyldte statistisk signifikans iht. den præspecificerede hierarkiske testprocedure. Den mediane AAR var et sekundært endemål, og forskellen i medianværdierne mellem grupperne blev i denne kategori ikke beregnet ved brug af statistiske modeller (simpel subtraktion). [‡] Beregnet ud fra den individuelle patients AAR. [§] AAR vægtes ud fra opfølgningstid. AAR: Årlig anfaldsrate; AHP: akut hepatisk porfyri; CI: konfidensinterval; DB: dobbeltblindet; gns: gennemsnit; RR: rate ratio; SD: standardafvigelse; SEM: standard error of the mean; NT: ikke testet; OLE: open-label extension; (Q1,Q3) = interquartil range.



Medicinrådet har orienteret sig i NICEs ERG-report [14], hvor data for det kompositte mål AAR er opgjort ift. de tre typer af anfald (anfald behandlet på hospital, ved akut besøg i sundhedssektoren eller ved i.v.-administration af hæmin i hjemmet) blandt patienter med AIP. Disse data er gengivet i Tabel 2-7.

Tabel 2-7. Effekt af givosiran opgjort for AAR ift. anfaldstype blandt patienter med AIP

Anfaldstype	ENVISION (6 mdr.)		ENVISION OLE (18 mdr.)
	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Placebo/givosiran (n=43)
Hospitalskrævende	3,21 (95 % CI 1,98; 5,20)	1,65 (95 % CI: 0,98; 2,78)	0,94 (NR)
	RR: 49% (95 % CI: -4%; 75%)		RR: 73% (95% CI 57% - 84%)
Akut besøg i sundhedsvæsnets*	7,53 (95 % CI: 5,13; 11,05)	1,22 (95 % CI: 0,73; 2,05)	1,56 (NR)
	RR: 84 % (95 % CI: 69 %; 91 %)		83 % (95 % CI: 75 %; 89 %)
Akut i.v. hæminbehandling	IR Totalt antal anfald: 32	IR Totalt antal anfald: 3	0,06
	IR		RR: 96 % (95 % CI: 81 %; 99 %)

* Defineret som akutte, uplanlagte besøg hos et kontor eller praksis, infusionscenter eller akutafdeling, som ikke møder kriterierne for hospitalsindlæggelse. AAR: Årlig anfaldsrate, CI: Konfidensinterval; IR: ikke rapporteret; IV: Intravenøs; OLE: open label extension; RR: relativ reduktion.

På tværs af alle tre typer anfald ses efter 6 mdr. en reduktion i AAR ved behandling med givosiran sammenlignet med placebo, om end reduktionen for hospitalskrævende anfald var mindre og ikke statistisk signifikant. Efter 18 mdr. var den relative reduktion i AAR statistisk signifikant for alle tre anfaldstyper blandt patienter, der var overgået til givosiran fra placebo, dog var reduktionen mindst for hospitalskrævende anfald. Sammenlignelige resultater sås for AHP-populationen. Data ved længere opfølgningstid end 18 mdr. var ikke tilgængeligt.

NICE vurderer, at givosiran har en effekt ift. AAR på tværs af alle tre typer anfald, om end effekten ser ud til at være størst for anfald, der ikke kræver hospitalsindlæggelse. Medicinrådet bemærker, at det er usikkert, hvorvidt disse fund kan overføres til dansk praksis, hvor alvorlige anfald behandles på hospitalet. Derudover anvender de inkluderede studielande forskellig klinisk praksis, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne effekt på tværs af anfaldstyper.



Medicinerådets vurdering af effektmålet AAR

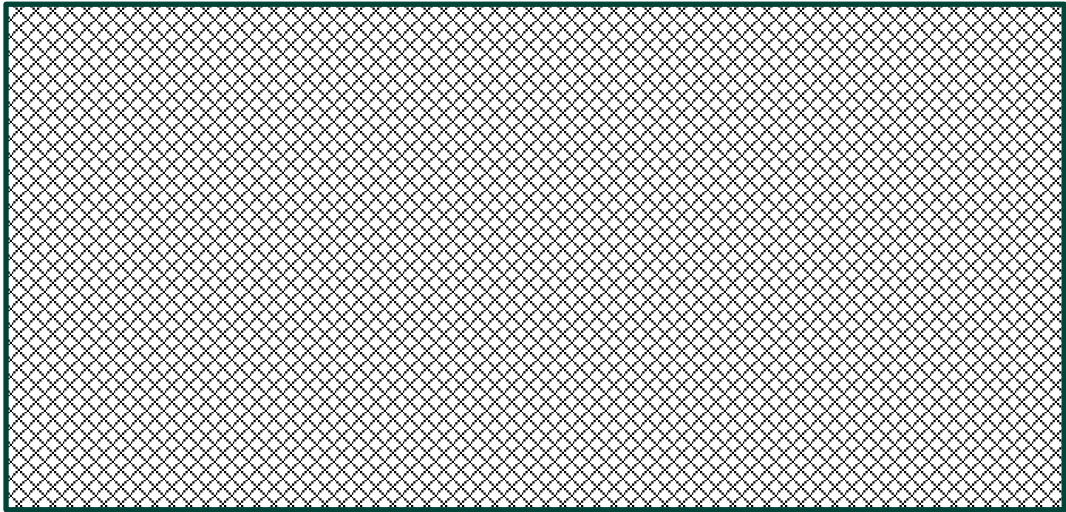
Ansøger har indsendt data for det kompositte effektmål AAR, som er undersøgt i ENVISION-studiet. Som beskrevet ovenfor mener Medicinerådet dog, at det kompositte AAR ikke direkte afspejler dansk klinisk praksis. Derudover gør forskellene i behandling på tværs af studielandene i ENVISION det vanskeligt at bestemme sværhedsgraden af patienternes anfald, hvilket medfører en usikkerhed i vurderingen af AAR. På den baggrund har Medicinerådet suppleret med data for AAR opgjort for hver anfaldstype, som angivet i NICEs vurdering af givosiran. Ud fra disse data vurderer Medicinerådet, at givosiran reducerer antallet af anfald, uanset typen af anfaldene. Dog ser reduktionen ud til at være størst blandt anfald, der ikke kræver hospitalsindlæggelse.

Medicinerådet bemærker, at ca. 41 % af patienter inkluderet i ENVISION-studiet tidligere har været i profylaktisk behandling med hæmin. Ved studiestart skulle alle patienter dog afslutte profylaktisk behandling med hæmin. Ved baseline er den mediane AAR for patienter med AHP i placeboarmen = 7 (IQR: 4-14) (se baselineværdier i Tabel 2-2), mens den mediane AAR er 10,65 (IQR 2,24; 16,29) (Tabel 2-6) efter 6 måneders behandling. For patienter i behandling med placebo ses dermed en stigning i den mediane AAR, hvilket kan skyldes ophør med profylaktisk behandling med hæmin forud for studiestart. Medicinerådet vurderer på denne baggrund, at anfaldsraten ved baseline er konservativ grundet hæminforbrug op til studiestart. Andelen af patienter, der ophører med hæminbehandling ved studiestart, er dog sammenlignelig på tværs af behandlingsarmene (18/46 i placebo-armen og 20/48 i givosiran-armen). På den baggrund vurderer Medicinerådet, at ophøret ikke påvirker studieresultaterne i væsentlig grad. Medicinerådet vurderer dog, at det grundet det protokollerede ophør med profylaktisk hæminbehandling ikke kan udelukkes, at patienter med markant frygt for anfald eller komplikationer kan være underrepræsenteret i studiet.

2.4.5 Andel patienter uden anfald

Andelen af patienter, der opnår at blive anfaldsfrie i studieperioden, er vurderet, da anfald er forbundet med store gener for patienter med AHP. I klinisk praksis er anfaldsfrihed et vigtigt behandlingsmål.

Andelen af patienter med AHP, der er anfaldsfri i den dobbeltblindede periode og i ENVISION OLE (opgjort i 3 mdrs. intervaller), er vist i Figur 2-2.



██
██
██
██
██

Efter 6 måneders behandling med hhv. givosiran og placebo oplevede █████ og █████ af patienterne med AHP 0 anfald, svarende til en forskel på █████. Blandt patienter med AIP i behandling med hhv. givosiran og placebo var 50 % og 16,3 % uden anfald, hvilket giver en forskel på 34,7 %-point.

Tabel 2-8 viser resultater for effektmålet andel patienter uden anfald målt ved 6 måneders opfølgning.

Tabel 2-8. Andel patienter med AHP uden anfald ved 6 måneders opfølgningstid

	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Andel af anfaldsfri patienter (%)	████	████	████

AHP: akut hepatisk porfyri; NT: ikke testet.

Andelen af anfaldsfri patienter er stigende i løbet af ENVISION OLE. Når data opgøres i 3 mdrs. intervaller, opnåede █████ af patienter, der modtog givosiran igennem hele studieperioden, anfaldsfrihed i perioden █████ måneder. Effekten er vurderet blandt █████ og █████ patienter i hhv. givosiran- og placebo/givosiran-gruppen.

Medicinrådets vurdering af effektmålet andel patienter med 0 anfald

Som fremhævet under effektmålet ændring i AAR er der i ENVISION-studiet undersøgt et komposit mål for anfald. Dette har dog mindre betydning, når der måles på anfaldsfrihed. Medicinrådet vurderer, at en betydelig større andel af patienter i behandling med givosiran opnår anfaldsfrihed sammenlignet med placebo. En øget andel



af anfaldsfri patienter kan ses efter 3-6 måneders behandling, og data med op til 36 måneders opfølgningstid viser [REDACTED].

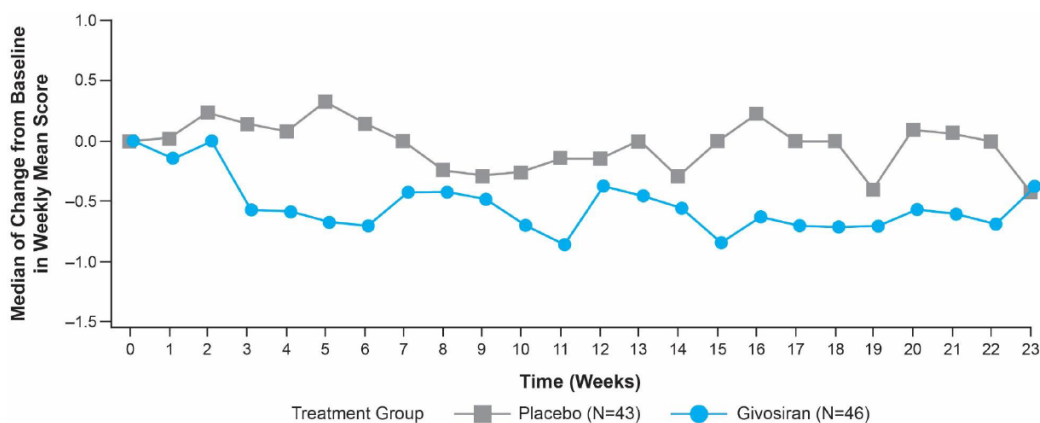
2.4.6 Værste daglige smertescore

Værste daglige smertescore er vurderet, da AHP er en varig sygdom, hvor en stor del af patienterne oplever kroniske smerter.

Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) og *Brief Fatigue Inventory-Short Form* (BFI-SF) måler patientens værste smerte og værste udmattelse i løbet af de sidste 24 timer. Smerte og udmattelse vurderes dagligt af patienten eller en støtteperson og angives vha. en elektronisk dagbog på en skala fra 0-10, hvor en lavere score indikerer mindre smerte/udmattelse.

Patienterne i ENVISION angav dagligt deres værste smerte/udmattelsesscore, og scorer blev derefter omregnet til en gennemsnitlig ugentlig score. Ændring i ugentlige gennemsnitlige scorer fra baseline blev defineret som den ugentlige score fratrukket baselinescore. Lavere scorer indikerer en forbedring. Ændringen i arealet under kurven (AUC) efter 6 måneder blev beregnet ud fra ændring i de gennemsnitlige ugentlige scorer.

Figur 2-3 viser den mediane ændring fra baseline i ugentlige gennemsnitlige scorer for daglig værste smerte blandt patienter med AIP [13].



Figur 2-3. Median af ændring fra baseline i ugentlige gennemsnitlige scorer for daglig værste smerte blandt patienter med AIP

I hele studieperioden på 23 uger er medianen af ændringen i daglig værste smerte lavere blandt patienter, der modtager givosiran sammenlignet med patienter, der modtager placebo.

Tabel 2-9 viser resultater for effektmålet værste daglige smertescore målt ved 6 måneders opfølgning blandt patienter med AIP. Der foreligger ikke lignende data for patienter med AHP.



Tabel 2-9. Værste daglige smertescore målt ved 6 måneders opfølgning blandt patienter med AIP

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
‡Median ændring i AUC fra baseline (IQR)	-5,3 (-23,0; 11,1)	-11,5 (-29,2; 3,0)	-10,1 (-22,8; 0,9)
‡Median af gns. ugentlige ændringer fra baseline (IQR)	-0,010 (-0,42; 0,40)	-0,570 (-0,97; -0,18)	-0,4 (-1,0; 0,1)

‡På grund af en signifikant afvigelse fra normalfordelingen blev der anvendt en ikke-parametrisk stratificeret Wilcoxon signed-rank test. Medianen af forskellen mellem grupperne blev estimeret ved brug af Hodges-Lehmann-metoden. AIP: akut intermitterende porfyri; IQR: inter quartile range.

For patienter med AIP var den mediane ændring i AUC for værste daglige smertescore efter 6 mdr. -11,5 (IQR: -29,2; 3,0) og -5,3 (IQR: -23,0; 11,1) ved behandling med hhv. givosiran og placebo. Forskellen mellem givosiran og placebo var 10,1 (IQR: -22,8; 0,9).

Den mediane værdi af de gennemsnitlige ændringer hen over de 23 uger var -0,570 (IQR: -0,97; -0,18) og -0,010 (IQR: -0,42; 0,40) for patienter i behandling med hhv. givosiran og placebo. For dette mål var forskellen mellem givosiran og placebo -0,4 (IQR: -1,0; 0,1).

Andelen af patienter med AHP, der igennem hele den dobbeltblindede periode på 6 mdr. opnåede en forbedring (dvs. reduktion) i den gennemsnitlige ugentlige smertescore på ≥ 2 point, var [redacted] og [redacted] ved behandling med hhv. givosiran og placebo. Efter overgang til OLE og yderligere 6 måneders behandling (12 måneders behandling i alt) opnåede [redacted] og [redacted] af patienterne i behandling med hhv. givosiran og placebo/givosiran en forbedring i den ugentlige score på ≥ 2 point.

Medicinrådets vurdering af effektmålet værste daglige smertescore

Idet patienten eller støttepersonen registrerer den værste smerte hen over en 24 timers periode, giver resultaterne ikke et fuldstændigt billede af patientens smerteoplevelse hen over døgnet. Varigheden af smerten fremgår ikke af data, og patienten kan derved opleve voldsomme men forholdsvis kortvarige smerter, mens smerteoplevelsen kan være relativ begrænset i størstedelen af tiden. Medicinrådet kan dermed ikke vurdere, hvorledes behandling med givosiran påvirker den samlede smerteoplevelse hos patienterne.

En forskel på 2,0 point i værste daglige smertescore er tidligere blevet vurderet at repræsentere en meningsfuld forbedring for patienten [15]. Medicinrådet vurderer, at nogle patienter ser ud til at opnå en klinisk relevant forbedring i oplevelsen af smerte, og at andelen af patienter med forbedring [redacted]. Ligeledes ses der en tendens til, at givosiran reducerer patienternes gennemsnitlige oplevelse af værste smerte på tværs af populationen. Medicinrådet bemærker dog, at symptomerne på AHP, herunder smerter, varierer betydeligt mellem patienter, hvilket gør det vanskeligt at vurdere ændringer i smerteoplevelsen, særligt når der er tale om en forholdsvis lille patientpopulation.



2.4.7 Værste daglige udmattelsesscore

Værste daglige udmattelsesscore er vurderet, da AHP er en kronisk sygdom, hvor en stor del af patienterne oplever en betydelig grad af udmattelse. Yderligere beskrivelse af effektmålet kan ses i afsnit 2.4.6.

Tabel 2-10 viser resultater for effektmålet værste daglige udmattelsesscore målt ved baseline og ved 6 måneders opfølgning.

Tabel 2-10. Værste daglige udmattelsesscore målt ved baseline og efter 6 måneders behandling blandt patienter med AHP

	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Baseline			
Værste daglige udmattelsesscore, median	4,50	4,14	■
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
Værste daglige udmattelsesscore, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) af ændring i AUC fra baseline	■ ■	■ ■	■ ■
Værste daglige udmattelsesscore, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95% CI) af gns. ugentlige ændringer fra baseline	■ ■	■ ■	■ ■

For patienter med AHP var det justerede (*least squares*) gennemsnit af de ugentlige ændringer i AUC for værste daglige udmattelsesscore [redacted] og [redacted] ved behandling med hhv. givosiran og placebo, og forskellen mellem givosiran og placebo var [redacted].

For patienter med AHP i behandling med hhv. givosiran og placebo var det justerede (*least squares*) gennemsnit på tværs af de ugentlige gennemsnitlige [redacted] og [redacted], hvilket giver en forskel på [redacted].

Medicinrådets vurdering af effektmålet værste daglige udmattelsesscore

Som ved registreringen af værste daglige smerte giver resultaterne af værste daglige udmattelse ikke et billede af den samlede udmattelse, som den enkelte patient oplever. Varigheden af udmattelsen fremgår heller ikke, og Medicinrådet kan dermed ikke vurdere, hvorledes behandling med givosiran påvirker den samlede oplevelse af udmattelse hos patienterne.



Medicinrådet vurderer, at givosiran muligvis kan forbedre patientens oplevelse af udmattelse sammenlignet med placebo. Dog er forskellen mellem givosiran og placebo ikke statistisk signifikant.

Som ved vurderingen af smerte bemærker Medicinrådet, at symptomerne på AHP varierer betydeligt mellem patienter, hvilket gør det vanskeligt at vurdere ændringer i oplevelsen af udmattelse.

2.4.8 Værste daglige kvalmescore

En numerisk vurderingsskala blev anvendt til at måle patientens værste kvalme i løbet af de sidste 24 timer. Kvalme blev dagligt vurderet af patienten og angivet på en skala fra 0-10, hvor en lavere score indikerer mindre kvalme. Værste daglige kvalme er vurderet, da AHP er en kronisk sygdom, hvor en stor del af patienterne oplever en betydelig grad af kvalme.

I ENVISION blev resultater for kvalmescore beregnet på samme måde som smerte og udmattelse, se afsnit 2.4.6.

Tabel 2-11 viser resultater for effektmålet værste daglige kvalmescore målt blandt patienter med AHP ved baseline og ved 6 måneders opfølgning.

Tabel 2-11. Værste daglige kvalmescore målt ved 6 måneders opfølgning blandt patienter med AHP

	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Baseline			
Værste daglige kvalmescore, median	1,500	1,000	■
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
Værste daglige kvalmescore, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) af ændring i AUC fra baseline	■ ■	■ ■	■ ■
Værste daglige kvalmescore, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) af gns. ugentlige ændringer fra baseline	■ ■	■ ■	■ ■

‡På grund af en signifikant afvigelse fra normalfordelingen blev der anvendt en ikke-parametrisk stratificeret Wilcoxon signed-rank test. Medianen af forskellen mellem grupperne blev estimeret ved brug af Hodges-Lehmann-metoden. NT: Ikke testet.

For patienter med AHP var den justerede (*least squares*) gennemsnitlige ændring i AUC fra baseline ■ og ■ efter 6 måneders behandling med hhv. givosiran og placebo svarende til en forskel på ■.



Medicinrådets vurdering af effektmålet værste daglige kvalmescore

Som ved registreringen af værste daglige smerte og udmattelse giver resultaterne af værste daglige kvalme ikke et billede af den samlede kvalme eller af varigheden af kvalmen, som den enkelte patient oplever. Medicinrådet kan derfor ikke vurdere, hvorledes behandling med givosiran påvirker den samlede oplevelse af kvalme hos patienterne.

Medicinrådet vurderer, at data efter 6 måneders behandling tyder på, at der ikke er betydende forskel mellem givosiran og placebo ift. patienternes oplevelse af kvalme.

Som ved vurderingen af smerte og udmattelse bemærker Medicinrådet, at symptomerne på AHP varierer betydeligt mellem patienter, hvilket gør det vanskeligt at vurdere ændringer i oplevelsen af kvalme.

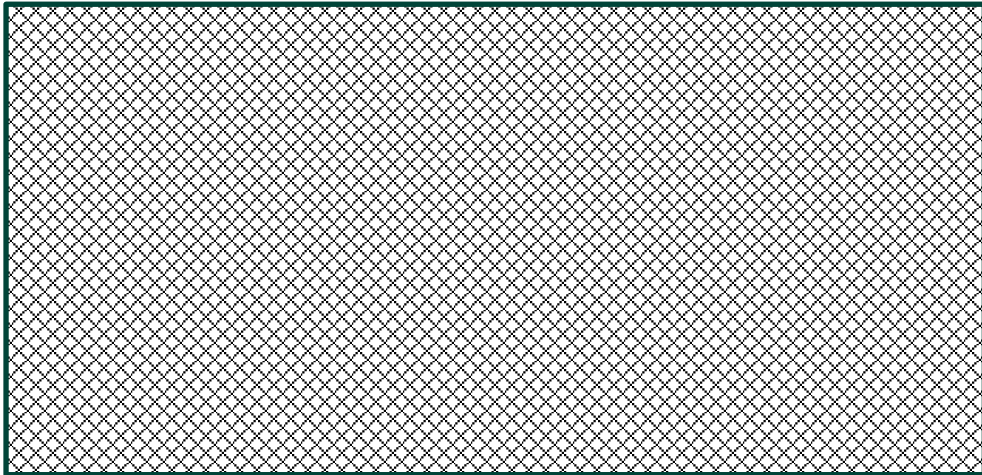
2.4.9 Livskvalitet

Da patienter med AHP ofte oplever nedsat livskvalitet, både under og mellem anfald, er livskvalitet vurderet. I ENVISION-studiet er livskvalitet vurderet ved Euro Quality of Life 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) og 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12).

European Quality of Life Visual Analog Scale (EQ VAS)

I ENVISION blev livskvalitet målt vha. EQ-5D-5L, som også indeholder en Visual Analog Scale (EQ VAS). EQ VAS angiver patientens selvoplevede helbredsstatus på en visuel analog skala, der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den samlede index score er baseret på en skala fra 0 til 1, hvor 0 er værst, og 1 er bedst.

I ENVISION blev EQ-5D-5L og dermed også EQ VAS målt ved baseline samt efter 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 og 36 mdr. Den gennemsnitlige ændring i EQ VAS-score målt blandt patienter med AHP i ENVISION og ENVISION OLE er vist i Figur 2-4. Ved baseline og efter 6 mdr. svarede alle patienter i både givosiran- og placeboarmen på spørgeskemaet, mens færre patienter besvarede spørgeskemaet ved 36 mdrs. behandling.



Tabel 2-12 viser den mediane EQ VAS-score målt ved baseline, efter den dobbeltblindede periode (6 mdr.) og efter 36 mdr.

Tabel 2-12 Mediane EQ VAS-score niveauer målt blandt patienter med AHP i ENVISION og ENVISION OLE.

	Placebo/givosiran	Givosiran/givosiran
Baseline		
VAS-score, median (IQR)	IA	60,0 (47,5; 80,0)
Efter 6 mdr. (DB-periode)		
VAS-score, median (IQR)	70,0 (55,0; 80,0)	IA
Efter 36 mdr. (OLE-periode)		
VAS-score, median (IQR)	■	■
Ændring i VAS-score fra baseline, median (IQR)	■*	■

* Målt fra overgangen til givosiran ved 6 måneder. IA: Ikke angivet.

Medicinerådets vurdering af effektmålet helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ VAS

Medicinerådet vurderer, at der efter den dobbeltblindede periode (6 mdr.) ses en forbedring i EQ VAS-score i givosiran-armen, mens der ikke ses en forbedring i placebo-armen. Ved overgang til ENVISION OLE ses en stigende forbedring i EQ VAS-score frem til 36 måneder i begge arme. Ved denne tidshorisont er studiet dog ublindet, hvilket kan påvirke validiteten af patienternes angivelse af livskvalitet.



Medicinerådet vurderer dog samlet set, at patienterne ser ud til at opleve en forbedring i livskvalitet, målt ved EQ VAS-score ved behandling med givosiran.

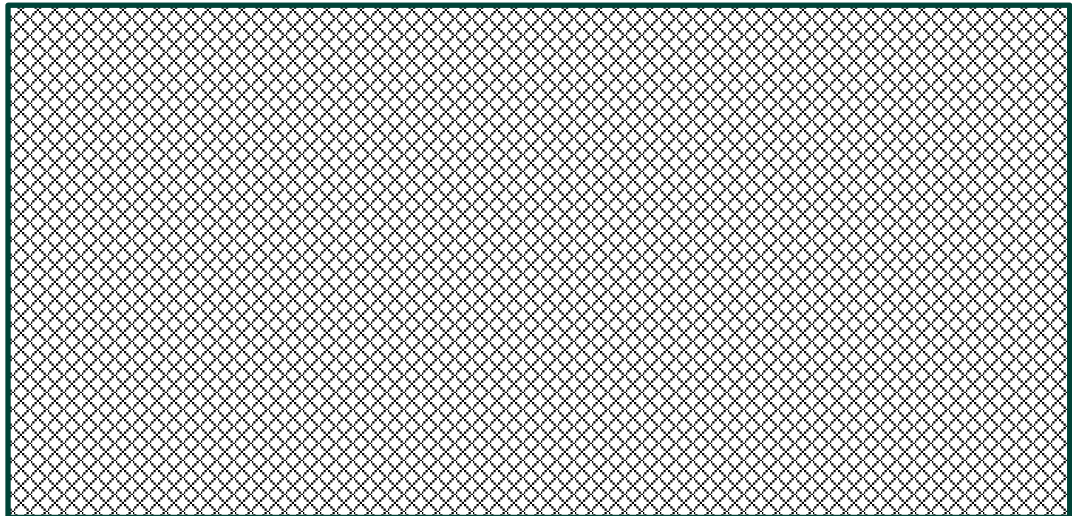
12-Item Short-Form Health Survey (SF-12)

12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) er et standardiseret instrument i form af et spørgeskema, som bruges til at undersøge mental og fysisk helbred samt overordnet helbredsrelateret livskvalitet. Spørgeskemaet administreres af patienten selv og bruges til at måle, hvordan patientens fysiske og mentale helbred påvirker patientens hverdag. SF-12 er inddelt i 8 domæner, der tilsammen giver en fysisk og en mental komponent (hhv. PCS og MCS). Resultatet gives på en skala fra 0-100, hvor en højere score indikerer bedre helbred.

I ENVISION blev SF-12 målt ved baseline samt efter 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 og 36 mdr. Ved baseline besvarede 48/48 og 45/46 af patienterne i hhv. givosiran- og placebo-armen spørgeskemaet, mens der efter 6 mdr. behandling manglede svar fra yderligere én patient i givosiran-armen. Efter 36 mdr. behandling besvarede 40/48 og 35/45 patienter i hhv. givosiran/givosiran-armen og placebo/givosiran-armen spørgeskemaet.

Fysisk komponent (Physical Component Score; PCS)

Figur 2-5 viser den gennemsnitlige ændring i PCS målt blandt patienter med AHP i ENVISION og ENVISION OLE.



Tabel 2-13 viser resultater for PCS målt blandt patienter med AHP ved baseline samt ved 6 og 36 mdr.



Tabel 2-13. Resultater for PCS blandt patienter med AHP ved baseline samt ved 6 og 36 måneders opfølgning

	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Baseline			
PCS, gns. (95 % CI)	■ ■	■ ■	■ ■
PCS, median	36,36	40,30	■
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
PCS, median	40,53	45,72	■
PCS, median ændring	1,43	4,20	■
Efter 36 mdr. (OLE-periode)			
PCS, median ændring, målt fra baseline	IA	8,91	IA
PCS, median ændring, målt fra overgangen til givosiran ved 6 mdr.	■	IA	IA

IA: Ikke angivet; NT: Ikke testet.

Ved baseline var den gennemsnitlige PCS ■ og ■ blandt patienter i hhv. givosiran- og placebo-armen.

Efter 6 måneder var den mediane ændring fra baseline i PCS-score hos patienter med AHP 4,20 og 1,43 ved behandling med hhv. givosiran og placebo. Efter 36 mdr. sås der blandt patienter i fortsat behandling med givosiran yderligere stigning i ændringen i PCS målt fra baseline. ■ i ændringen i PCS blandt patienter, der var overgået fra placebo til givosiran.

Mental komponent (Mental Component Score; MCS)

Tabel 2-14 viser resultater for MCS målt ved baseline og ved 6 måneders opfølgning.



Tabel 2-14. Resultater for MCS ved baseline og ved 6 måneders opfølgning

	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Baseline			
MCS, gns. (95 % CI)			
MCS, median	40,78	39,02	
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
MCS, median	41,95	43,22	
MCS, median ændring fra baseline	1,14	2,61	
MCS, gns. (95 % CI) ændring fra baseline ved 6 måneder			

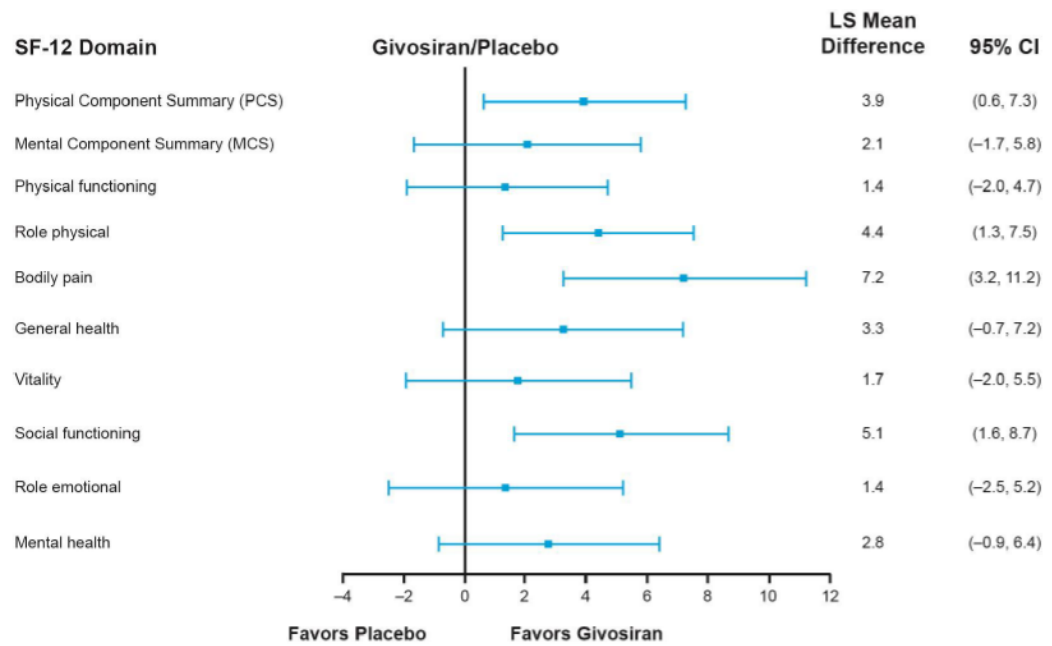
AHP: akut hepatisk porfyri; AIP: akut intermitterende porfyri; IA: ikke angivet; NT: ikke testet.

Ved baseline var den mediane MCS 39,02 og 40,78 blandt patienter i hhv. givosiran- og placebo-armen.

Efter 6 måneder var den mediane ændring fra baseline i MCS-score hos patienter med AHP 2,61 og 1,14 ved behandling med hhv. givosiran og placebo.

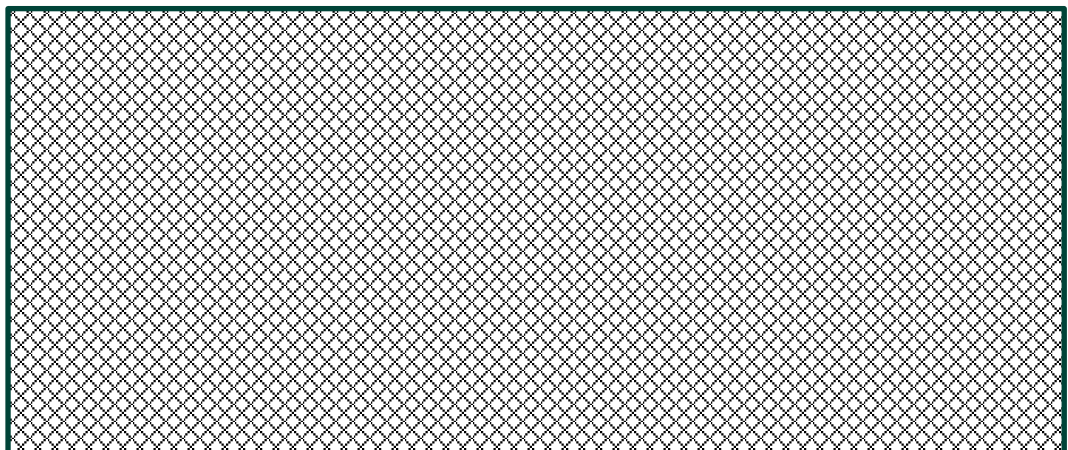
Resultater for alle domæner

I Figur 2-6 er vist de justerede gennemsnitlige forskelle mellem givosiran og placebo for alle 8 domæner i SF-12 samt PCS og MCS. Der ses en statistisk signifikant forskel mellem givosiran og placebo, hvad angår PCS (3,9 [95 % CI: 0,6; 7,3]) men ikke MCS (2,1 [95 % CI: -1,7; 5,8]). For domænerne begrænsninger grundet fysiske problemer (Physical role), smerte i kroppen (Bodily pain) og sociale udfordringer (Social functioning) ses også statistisk signifikant forskel mellem givosiran og placebo. For alle domæner er punkttestimatet til fordel for givosiran.



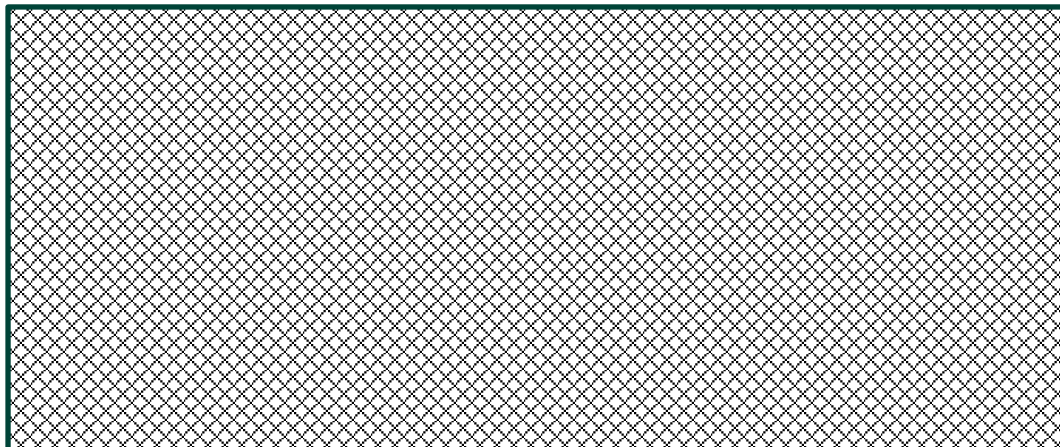
Figur 2-6. Ændring i scorer for alle 8 SF-12-domæner i ved 6 måneders opfølgning

Figur 2-7 viser de gennemsnitlige ændringer i SF-12-scorer for begge summary scorer (PCS og MCS) og alle domæner blandt patienter med AHP i givosiran/givosiran-armen (n = 48), målt ved 6, 12, 18 og 36 mdr. For alle domæner og de to summary scorer ses stigende værdier henover studieperioden.





Figur 2-8 viser de tilsvarende gennemsnitlige ændringer i SF-12-scorer blandt patienter i placebo/givosiran-armen (n = 46). For alle domæner og de to summary scorer ses den laveste værdi ved 6 mdr., mens der ved de øvrige opfølgningstider ses højere værdier.



Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet målt ved SF-12

Vurdering af PCS

Seks måneders behandling med givosiran medførte en statistisk signifikant forbedring i PCS-score. Tidligere studier har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 2,5-12 point for PCS og 7-16 for MCS [16,17], og Medicinrådet vurderer på den baggrund, at forskellen mellem givosiran og placebo i ændring af PCS efter 6 måneder er klinisk relevant. Derudover viser data efter 36 måneders behandling, at både patienter i placebo/givosiran og i givosiran/givosiran-armen forbedrer deres PCS-score i løbet af OLE-studiet. Open-label-studier indebærer en risiko for bias i patienternes angivelse af helbredsrelateret livskvalitet, men Medicinrådet vurderer, at data tyder på, at givosiran har en betydende effekt på PCS.

Vurdering af MCS

Blandt den danske befolkning er den gennemsnitlige MCS anslået til at være 52,9 og 51,0 for hhv. mænd og kvinder [18]. I ENVISION-studiet ses dermed en nedsat livskvalitet ved baseline vurderet ud fra MCS, hvilket Medicinrådet vurderer at være forventeligt for patienter med AHP.

Medicinrådet bemærker, at reduktionen i antallet af anfald efter 6 måneders behandling ikke medfører en forbedring i MCS-score, som er statistisk signifikant eller klinisk betydende. Dette kan skyldes flere forhold, bl.a. at kroniske symptomer ikke forbedres så hurtigt som antallet af anfald. Opfølgningstiden på 6 mdr. kan derfor være for kort til at påvise en eventuel klinisk betydende forbedring. Medicinrådet bemærker dog, at data ved længere opfølgningstid for patienter i placebo/givosiran-armen kun viser mindre forbedringer i MCS-score, som ikke er statistisk signifikante. Patienter i



givosiran/givosiran-armen viser hen over studieperioden støt stigende ændringer i MCS-score, som dog kun er statistisk signifikante efter 30 og 36 måneders behandling.

Vurdering på tværs af domæner

Overordnet set vurderer Medicinrådet, at effekten af 6 måneders behandling med givosiran ser positiv ud på tværs af de 8 domæner. For patienter, der igennem hele studieperioden har været i behandling med givosiran, ses der igennem studiet positive og stigende ændringer for alle domæner. Ligeledes ses der positive ændringer hos patienter, der efter 6 mdr. overgår fra placebo til givosiran, mens disse patienter ikke oplevede en ændring ved placebobehandling i den dobbeltblindede fase.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

En opgørelse af hændelsesfrekvenserne for uønskede hændelser (*adverse event*, AE), alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse event*, SAE) og AEs, der førte til behandlingsophør, er listet i Tabel 2-15. Hændelsesfrekvenserne er opgjort efter den 6 måneder lange dobbeltblindede periode i ENVISION.

Tabel 2-15. Uønskede hændelser blandt patienter med AHP opgjort i ENVISION

	Placebo (n=46), (%)	Givosiran (n=48), (%)	Risk Ratio (95 % CI)
Uønskede hændelser	37 (80)	43 (90)	1,11 (0,94; 1,32)
Alvorlige uønskede hændelser	4 (9)	10 (21)	2,40 (0,81; 7,10)
Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør	0	1 (2)	2,88 (0,12; 68,89)
Bivirkninger	12 (26)	22 (46)	1,76 (0,99; 3,12)
Død	0	0	-

I løbet af den samlede studieperiode (dvs. fra baseline og op til 36 måneder) blev uønskede hændelser relateret til behandlingen rapporteret hos ■ patienter ■ (Tabel 2-16). De hyppigste uønskede hændelser var reaktion på injektionsstedet (31,9 %), kvalme (21,3 %) og udmattelse (13,8 %). Meget få af disse hændelser var alvorlige og førte til behandlingsophør.



Tabel 2-16. Uønskede hændelser (AEs) vurderet at være relateret til behandlingen hos $\geq 5\%$ af patienterne

	Patienter, n (%)		
	Placebo/Givosiran	Givosiran/Givosiran	Alle patienter
Mindst 1 AE			

Placebo/givosiran inkluderer patienter, som modtog placebo i den dobbeltblindede periode og givosiran i ENVISION OLE. Givosiran/givosiran inkluderer patienter, som modtog givosiran igennem den samlede studieperiode. PY: patientår; AE: uønsket hændelse.



I løbet af den samlede studieperiode (op til 36 mdr.) blev alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos ■ patienter ■ og SAEs rapporteret hos mindst 2 patienter er sammenfattet i Tabel 2-17.

Tabel 2-17. Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) rapporteret hos mindst to patienter i løbet af den samlede studieperiode (36 mdr.)

	Patienter, n (%)		
	Placebo/Givosiran ■	Givosiran/Givosiran ■	Alle Givosiran ■
Mindst én SAE	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Placebo/givosiran inkluderer patienter, som modtog placebo i den dobbeltblindede periode og givosiran i ENVISION OLE. Givosiran/givosiran inkluderer patienter, som modtog givosiran igennem den samlede studieperiode. PY: patientår; SAE: alvorlig uønskede hændelse.

Deskriptiv gennemgang

I EMAs produktresumé [11] angives de hyppigste bivirkninger hos patienter, der modtager givosiran, til at være reaktioner ved injektionsstedet (36 %), kvalme (32,4 %) og udmattelse (22,5 %). De hyppigste bivirkninger rapporteret, der fører til behandlingsophør, er forhøjet transaminase (0,9 %) og anafylaktisk reaktion (0,9 %). Blandt alle patienter, der har modtaget givosiran i placebo-kontrollerede eller open-label kliniske studier (n=111), oplevede 20 (25,2 %) en SAE. SAEs, der forekom hos to patienter hver, var smerte, feber, influenza, urinvejsinfektion og kronisk leversygdom.

Bivirkninger af særlig interesse er beskrevet nedenfor.

Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)

I produktresumét angives, at én patient, der modtog behandling med 5 mg/kg givosiran i dosis-optimeringsstudiet, døde af hæmoragisk betændelse i bugspytkirtlen [11]. Ved inklusion i studiet havde patienten en kompleks sygdomshistorik og slam i galdeblæren. I ENVISION-studiet blev der desuden registreret et og tre tilfælde af akut betændelse i bugspytkirtlen blandt patienter, der modtog behandling med hhv. givosiran og placebo. I begge tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen blandt patienter i behandling med givosiran blev det oprindeligt vurderet, at det ikke var sandsynligt, at tilfældene var relateret til behandlingen. I juni 2021 meddelte *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* dog, at en årsagssammenhæng mellem givosiran og betændelse i



bugspytkirtlen som minimum er en rimelig mulighed. Betændelse i bugspytkirtlen er derfor blevet tilføjet som en vigtig potentiel risiko i risikostyringsplanen (*Risk Management Plan, RMP*) for givosiran.

Leverhændelser

7 patienter (14,6 %) i den placebo-kontrollerede del af ENVISION, der modtog givosiran, og 1 (2,2 %) patient, der modtog placebo, havde en øgning i ALT, der var tre gange højere end den øvre grænse af normalen. Stigningen opstod i de fleste tilfælde mellem 3 og 5 måneder efter påbegyndt behandling. Hos én patient førte forhøjet ALT til behandlingsophør, og hos én patient førte det til en dosisreduktion til 1,25 mg/kg. Hos begge patienter var øgningerne reversible.

Nyrehændelser

Uønskede hændelser relateret til nyrefunktion blev observeret hos 7 (15 %) patienter, der modtog givosiran og 3 (7 %) hos patienter, der modtog placebo. Hoveddelen af hændelserne var relateret til kreatinniveauet i serum eller en reduktion i eGFR. En analyse af nyrefunktionen viste, at medianniveauet af serum kreatin hos patienter, der modtog givosiran, var en smule forøget efter tre måneder (0,7 mg pr liter) samt at fald i eGFR stabiliseres efter 6 måneders behandling. Ændringerne var reversible og forbigående uden dosisjustering og førte ikke til behandlingsophør.

Forhøjet homocystein

I løbet af den samlede studieperiode blev der rapporteret [redacted] relateret til behandling med givosiran hos [redacted] af patienterne. Ligeledes blev forhøjet homocystein i blodet rapporteret som en AE hos [redacted] af patienterne.

[redacted]
[redacted]
[redacted] Den

kliniske relevans af stigninger af homocystein i blodet under behandling med givosiran er ukendt. Homocysteinforhøjelser er dog tidligere sat i forbindelse med en øget risiko for tromboemboliske hændelser [11].

Immunogenicitet

Blandt de 111 patienter, der har modtaget givosiran i kliniske studier, udviklede 1 (0,9 %) patient antistoffer mod givosiran i løbet af behandlingen. Mængden af antistoffer var lav og forbigående, og der var ikke tegn på, at det påvirkede den kliniske effekt, førte til andre bivirkninger, eller havde en betydning for farmakokinetikken eller -dynamikken af givosiran.

Kvalme

I sikkerhedspopulationen, der er beskrevet i EMAs produktresumé, oplever 32,4 % af patienterne kvalme som en AE [11]. I ENVISION-studiet oplevede i alt 27 % og 11 % af patienter med AHP i behandling med hhv. givosiran og placebo kvalme. Blandt patienter, der modtog givosiran i den dobbeltblindede periode i ENVISION-studiet, oplevede [redacted] mild kvalme, [redacted] oplevede moderat kvalme og [redacted] oplevede svær kvalme. I den dobbeltblindede periode i ENVISION-studiet blev der ikke registreret nogle alvorlige uønskede hændelser. Virksomheden angiver, at tilfælde af kvalme derfor



generelt var håndterbare, forbigående og ikke invaliderende for patienterne, idet ingen patienter ophørte behandling grundet uønskede hændelser.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

På baggrund af data for den dobbeltblindede periode (ENVISION) ses frekvenser for både AEs, SAEs, AEs, der førte til behandlingsophør og bivirkninger, som er numerisk højere blandt gruppen af patienter, der modtog behandling med givosiran sammenlignet med placebo. Dog ses der ingen statistisk signifikante forskelle mellem frekvenserne for de to patientgrupper.

Medicinrådet vurderer på den baggrund, at givosiran er forbundet med flere bivirkninger end ingen behandling, men at behandlingen generelt er godt tolereret. Medicinrådet fremhæver, at den forholdsvis korte opfølgningstid samt det lave patientantal i studiet betyder, at risikoen for potentielle langsigtede og sjældne, alvorlige bivirkninger endnu ikke er tilstrækkeligt belyst. Medicinrådet vurderer derfor, at behandling med givosiran kan være forbundet med langsigtede bivirkninger, bl.a. ved påvirkning af hæmbalancen samt stigende niveauer af homocystein og leverenzymmer (CYP). På det foreliggende datagrundlag er det derudover uvist, hvorvidt nyrefunktionen påvirkes efter længerevarende behandling med givosiran. På den baggrund anbefaler Medicinrådet, at patienter i behandling med givosiran monitoreres løbende, hvilket bør inkludere monitorering af patientens nyrefunktion.

Medicinrådet bemærker endvidere, at effekten og sikkerheden af givosiran endnu ikke er belyst ifm. graviditet og amning eller hos børn under 12 år.

Sikkerhedsdata i den sundhedsøkonomiske analyse

Hændelsesraten for alvorlige bivirkninger er brugt i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af givosiran er baseret på et enkelt RCT (ENVISION), der inkluderer relativt få patienter (n=94).

Langt størstedelen af patienterne (95 %) i ENVISION har AIP, og der foreligger ikke særskilte data for de øvrige former for AHP, herunder HCP og VP. Forud for ENVISION-studiet modtog en væsentlig del af patienterne forebyggende behandling med hæmin, hvilket er i modstrid med dansk klinisk praksis. Den forebyggende hæminbehandling ophørte dog inden studiestart, hvilket kan have medført en oplussen af sygdommen. Endvidere kan det protokollerede ophør have medført, at patienter med høj anfaldsfrekvens eller betydelig frygt for anfald eller komorbiditeter er ekskluderet fra studiet.

Ved inklusion i studiet er patienternes mediane AAR ca. 8, men der er en betydelig variation i patienternes anfaldsrater, og for nogle patienter ses en meget høj anfaldsrate. I ENVISION-studiet er der derfor muligvis en overrepræsentation af mere syge patienter sammenlignet med den danske patientpopulation, hvor patienterne sjældent har mere



end 4-5 årlige anfald. ENVISION-studiet inkluderer patienter fra 18 lande, og patienternes anfald behandles forskelligt, alt efter klinisk praksis i patienternes hjemland. I ENVISION-studiet vil alvorlige anfald, som i Danmark vil være indlæggelseskrævende, således ofte blive behandlet med i.v.-hæmin i hjemmet eller på en klinik. Forskellene i behandling på tværs af studielandene gør det vanskeligt at bestemme sværhedsgraden af patienternes anfald.

Den danske patientpopulation, der er kandidater til behandling med givosiran, er dog meget lille, og det er derfor generelt vanskeligt at vurdere, hvorvidt studiepopulation i ENVISION er sammenlignelig med den danske patientpopulation.

Opfølgningstiden på den dobbeltblindede periode i ENVISION er 6 mdr., hvilket muligvis er for kort tid til at vurdere en evt. effekt af givosiran på kroniske symptomer. I vurderingen er dog også anvendt data fra den ublændede OLE-del af ENVISION, hvor [REDACTED] af patienterne undervejs i ENVISION OLE modtog en lavere dosis givosiran end i ENVISION (1,25 mg/kg versus 2,5 mg/kg). Da ENVISION OLE er ublindet, er der en risiko for bias ved indsamlingen af data for de relevante effektmål, særligt ift. patientrapporterede effektmål såsom livskvalitet.

Den forholdsvis korte opfølgningstid i ENVISION-studiet samt det lave patientantal betyder, at risikoen for potentielle langsigtede og sjældne, alvorlige bivirkninger ved behandling med givosiran endnu ikke er tilstrækkeligt belyst.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med givosiran sammenlignet med *best supportive care* (BSC). Der er på nuværende tidspunkt ikke nogen godkendt forebyggende behandling til AHP i Danmark. Ved akutte anfald bliver patienter behandlet med glukose, og hvis dette ikke medfører bedring, så behandles der med hæmin på hospitalet for at stoppe anfaldet, hvilket mindsker symptomer og reducerer længden af indlæggelse.

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk model med fem gensidigt ekskluderende helbredsstadier, inkl. det absorberende stadie *død*. Patienterne vil til enhver tid befinde sig i et af de fem helbredsstadier, hvad enten de er i behandling med givosiran eller BSC. Hvert stadie defineres ud fra antal årlige akutte anfald, som patienten oplever. Derudover har ansøger i hvert helbredsstadie inkluderet fald i patienternes nytteværdi forbundet med kroniske symptomer samt omkostninger forbundet herved.

Den sundhedsøkonomiske model baseres på en antagelse om, at antallet af patienternes anfald, defineret som det helbredsstadie patienterne befinder sig i, korrelerer direkte med sværhedsgraden af patienternes kroniske symptomer og patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Medicinrådet vurderer dog, at der på baggrund af publicerede studier ikke findes nogen etableret, direkte sammenhæng mellem antallet af oplevede anfald og sværhedsgraden af eventuelle kroniske symptomer eller patienternes



helbredsrelaterede livskvalitet. Derfor finder Medicinrådet, at den sundhedsøkonomiske model bygger på et meget usikkert grundlag. Dertil kommer de usikkerheder, der er forbundet med ENVISION og ENVISION OLE og sammenligneligheden med dansk klinisk praksis og en dansk patientpopulation, jf. Afsnit 2.10.

Af ovenstående grunde vurderer Medicinrådet, at det ud fra ansøgers sundhedsøkonomiske model ikke er muligt at præsentere én retvisende sundhedsøkonomisk analyse for behandling af danske AHP-patienter med givosiran. Medicinrådet vælger i stedet at præsentere ansøgers analyse og ud fra denne analyse foretage ændringer til modellen som additive følsomhedsanalyser for de mest centrale usikkerheder. Disse tilpasninger retter dog ikke op på modellens strukturelle problem omkring sammenhæng mellem antal anfald, kroniske symptomer og helbredsrelateret livskvalitet. Formålet med denne forsimplede sundhedsøkonomiske analyse er at understrege de mange usikkerheder ved modellen og dermed deres betydning på analysens resultat.

Af Tabel 3-1 fremgår resultatet af ansøgers sundhedsøkonomiske hovedanalyse ved behandling af patienter med AHP med givosiran fremfor BSC.

Tabel 3-1. Resultatet af ansøgers sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Givosiran	BSC	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	■	■	■
Patientomkostninger	■	■	■
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	■	■	■
Årlige inkrementelle QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) Beregnet med SAIP: ■			
Beregnet med AIP: 1.561.000			

Som det ses af Tabel 3-1, er det lægemiddelomkostningerne til behandling med givosiran, der udgør alle de inkrementelle omkostninger ved behandlingen.

Over årene ses der i ansøgers model et væsentligt fald i lægemiddelomkostningerne, hvilket skyldes, at ansøger antager følgende:

- at alle kvinder, der er asymptomatiske post menopause, stopper behandlingen med givosiran uden at opleve sygdomsforværring.
- at der er en andel patienter, der af forskellige årsager stopper behandling med givosiran og overgår til BSC.



- at der er antaget en overdødelighed blandt AHP-patienterne på 1,3 ift. den generelle befolkning.

Øverst i Tabel 3-2 ses resultatet af ansøgers hovedanalyse. Medicinrådet har, som redegjort for, ikke valideret ansøgers model i detaljer og rettet eventuelle fejl. I stedet undersøges betydningen på ICER'en af de forskellige ændringer, som Medicinrådet mener vil være væsentlige at lave, for at analysen bedre afspejler dansk klinisk praksis samt danske AHP-patienter. Under tabellen findes en mindre forklaring af hvert undersøgt punkt i tabellen.

Af tabellen ses det, at flere af ændringerne spiller en væsentlig rolle for resultatet, men det, der har langt størst indvirkning på resultatet, er de anvendte nytteværdier samt den vægt, patienterne antages at have.

Tabel 3-2: Ændringer fra ansøgers hovedanalyse, diskonterede tal

	Ansøgers hovedanalyse	Medicinrådets ændring	Ændring i ICER i DKK	Punkt
Resultat af ansøgers hovedanalyse:				
Inkrementelle QALY:			■ QALY	
ICER:			■ DKK	
Alder	41,6 år	30 år	■	3.1
Helbredsstadier	Asymptomatisk	Asymptomatisk		3.2
	Symptomatisk	Symptomatisk	■	
	Tilbagevendende	Tilbagevendende		
	Svær			
Årlig anfaldsrate i hvert helbredsstadie	Asymptomatisk: ■	Asymptomatisk: 0	■	3.3
	Symptomatisk: ■	Symptomatisk: 4		
	Tilbagevendende: ■	Tilbagevendende: 5,5		
	Svær: ■			
Fordeling af patienter i helbredsstadier ved modellens start	Asymptomatisk: ■	Asymptomatisk: 0	■	3.4
	Symptomatisk: ■	Symptomatisk: 46		
	Tilbagevendende: ■	Tilbagevendende: 46		
	Svær: ■			
Overdødelighed hos AHP-patienter	Hazard ratio 1,3	Hazard ratio 1,1	■	3.5
Andel af asymptomatiske kvinder, der seponerer	100 %	30 %	■	3.6



Ansøgers hovedanalyse		Medicinrådets ændring	Ændring i ICER i DKK	Punkt
behandling efter menopause				
Forbedrende effekt ved givosiran	Anvender transitionssandsynligheder ml. 30. og 36. måned indtil år fem	Fastlåses efter 36 måneder	■	3.7
Ekstrapolering af behandlingslængde (ToT)	Ekspontiel	Log-logistisk	■	3.8
Nytteværdier	Baseline nytteværdi: ■ Fald i nytteværdi for hvert helbredsstadie: Asymptomatisk: ■ Symptomatisk: ■ Tilbagevendende: ■ Svær: ■	Baseline utility: 0,90 Nyttværdier fra studie om MS (svarende til fald i nytteværdier i modellen) ¹ : Asymptomatisk: 0,763 (-0,123) Symptomatisk: 0,719 (-0,167) Tilbagevendende: 0,596 (-0,290)	■	3.9
Opioidafhængighed	Inkluderer omkostninger forbundet med opioidafhængighed	Udgår	■	3.10
Inkrementelle QALY		■ QALY		
Samlet ICER på baggrund af ansøgers hovedanalyse ændret iht. ovenstående punkter		Beregnet med AIP: 14.585.000 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		
Vægtfordeling	Patienterne vejer 65 kg	Halvdelen af patienterne vejer 76 kg eller mere	■	3.11
Samlet ICER på baggrund af ansøgers hovedanalyse ændret iht. ovenstående punkter		Beregnet med AIP: 23.167.000 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		

¹ Efter alders- og kønsjusteringer



Ansøgers hovedanalyse		Medicinrådets ændring	Ændring i ICER i DKK	Punkt
Omkostninger forbundet med kroniske symptomer	Inkluderer omkostninger til kroniske symptomer	Undersøger betydningen af at variere omkostningerne til kroniske symptomer +20 %	- [REDACTED]	3.12
Samlet ICER på baggrund af ansøgers hovedanalyse ændret iht. ovenstående punkter		Beregnet med AIP: 14.446.000 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK		
Omkostninger forbundet med kroniske symptomer	Inkluderer omkostninger til kroniske symptomer	Undersøger betydningen af at variere omkostningerne til kroniske symptomer -20 %	[REDACTED]	3.12
Samlet ICER på baggrund af ansøgers hovedanalyse ændret iht. ovenstående punkter		Beregnet med AIP: 14.724.000 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK		

3.1 Patienternes alder

Medicinrådet vurderer, at den valgte alder i modellen på 41,6 år kan medføre underestimering af både omkostninger og effekt af givosiran, da fremtidige diagnosticerede patienter vil være yngre og modtage behandlingen i flere år end estimeret i modellen. Medicinrådet vurderer, at danske AHP-patienter er 20-30 år ved diagnose. Derfor undersøger Medicinrådet betydningen af at ændre alderen for patienterne til 30 år i hovedanalysen.

3.2 Helbredsstadier i modellen

Ansøgers model har følgende fem gensidigt ekskluderende helbredsstadier, som AHP-patientpopulationen kan bevæge sig mellem: *asymptomatisk*, *symptomatisk*, *tilbagevendende*, *svær* og *død*. Hvert helbredsstadium defineres ud fra årlige antal akutte anfald. I ENVISION-studiet er patienterne inddelt i tre grupper på baggrund af deres anfaldsfrekvens. Ansøger har dog delt den tredje gruppe i to helbredsstadier, således at de patienter, der oplever [REDACTED] er i et helbredsstadium, *tilbagevendende*, mens de, der oplever [REDACTED], er i et andet helbredsstadium, *svær*.



Medicinrådet vurderer, at det vil være yderst sjældent, at patienter i dansk klinisk praksis har flere end 5-6 årlige indlæggelser i forbindelse med akutte anfald, hvorfor implikationerne af at fjerne helbredsstadiet *svær* undersøges.

3.3 Årlig anfaldsrate i hvert helbredsstadie

Det anvendte antal akutte anfald i modellens helbredsstadier er gennemsnittet fra hhv. ENVISION-studiet i den dobbelt-blindede periode (0-6 måneder) samt fra ENVISION OLE, se Tabel 3-2.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers fordeling ift. det årlige antal af akutte anfald ikke er i overensstemmelse med patienterne i dansk klinisk praksis. Medicinrådet forventer ikke, at der vil være danske patienter, som har mere end 5-6 årlige indlæggelser ifm. akutte anfald. Derudover vurderer Medicinrådet, at givosiran vil blive indiceret til patienter med mindst fire akutte anfald årligt. På denne baggrund undersøger Medicinrådet betydningen af at ændre det gennemsnitlige antal årlige akutte anfald til 4 i stadiet *symptomatisk* og til 5,5 i stadiet *tilbagevendende*.

3.4 Fordeling af patienter i helbredsstadierne ved modellens start

Ansøgers fordeling af patienterne ved modellens start ses af Tabel 3-2. Her fremgår ligeledes, hvorledes ICER'en påvirkes, hvis halvdelen af patienterne starter i stadiet *symptomatisk*, og den anden halvdel starter i stadiet *tilbagevendende*.

3.5 Overdødelighed hos AHP-patienter

Ansøger inkluderer i modellen øget dødelighed for AHP-patienter sammenlignet med den generelle dødelighed i form af en hazard ratio (HR) på 1,3. Ansøger baserer den øgede dødelighed på et retrospektivt, populationsbaseret kohortestudie af Baravelli et al. [19]. I studiet er anvendt data fra perioden 1992 til 2017. Der er indsamlet data for 333 patienter, som i løbet af perioden fik en AHP-diagnose i Norge. Den øgede dødelighed blandt patienter med AHP skyldes særligt cancer og iskæmiske hjertesygdomme [20]. Medicinrådet vurderer, at den anvendte HR er overestimeret. Dette skyldes først og fremmest, at ansøgers HR baserer sig på et studie med data tilbage fra 1992, hvor patienter med AHP i dag screenes for leverkræft i væsentlig højere grad. Patienterne forventes derfor at have en bedre overlevelse. På denne baggrund undersøger Medicinrådet betydningen af at anvende en HR på 1,1.

3.6 Andel af asymptomatiske kvinder, der seponerer behandling efter menopause

I den indsendte analyse antages kvinder i helbredsstadiet *asymptomatisk*, der påbegynder menopause, og som er i behandling med givosiran, at kunne ophøre med behandlingen uden at opleve en sygdomsforværring i form af flere akutte anfald.



Medicinrådet vurderer, at ikke alle kvinder i behandling med givosiran, som har opnået at blive asymptomatiske, nødvendigvis vil ophøre med behandlingen ved menopause. Medicinrådet mener, at en væsentlig del af kvinderne vil fortsætte behandlingen, da der vil være usikkerhed om, hvorvidt seponering af behandlingen potentielt vil kunne resultere i en tilbagevenden af symptomer. Derfor undersøger Medicinrådet betydningen af, at 70 % af kvinder med asymptomatisk sygdom fortsat vil blive behandlet med givosiran ved menopause.

Ansøgers antagelse om, at alle kvinder, der er asymptomatiske ved menopause, kan seponere behandlingen uden at opleve sygdomsforværring, gør, at de inkrementelle lægemiddelomkostninger falder over tid. Derimod forbliver den inkrementelle QALY-gevinst for disse kvinder uændret. Ved at nedsætte andelen af asymptomatiske kvinder, der seponerer behandlingen ved menopause, øges omkostningerne dermed, hvilket forhøjer ICER-resultatet. Dette sker netop, idet QALY-gevinsten for de asymptomatiske kvinder, der har nået menopause, er ens i de to scenarier.

3.7 Forbedrende effekt ved givosiran

Ansøger anvender data for patienternes anfaldsfrekvenser ved 30-36 måneder til at estimere patienternes fortsatte bevægelse, dvs. transitionssandsynlighederne, mellem stadierne fra måned 36 og frem til 60 måneder (fem år). Herfra antages patienter, der er i aktiv behandling med givosiran, at forblive i det helbredsstadie, som de på det pågældende tidspunkt befinder sig i.

Ansøger antager, at patienter, der modtager BSC i hele deres resterende levetid, vil forblive i de sygdomsstadier, som de befinder sig i efter første cyklus (seks måneder). Medicinrådet vurderer, at der ikke er belæg for at konkludere, at forbedringen i effekten ved givosiran vil fortsætte frem til femte behandlingsår, da der ikke er noget studiedata efter 36 måneder til at understøtte denne hypotese. Derfor undersøger Medicinrådet betydningen af, at fordelingen af patienter ved behandling med givosiran forbliver fast efter 36 måneder.

3.8 Ekstrapolering af behandlingens længde (ToT)

Til at estimere behandlingens ophør med givosiran uanset årsag benytter ansøger 36 måneders *time on treatment (ToT)*-data fra ENVISION-studiet og ENVISION OLE, som de ekstrapolerer til modellens tidshorisont. Når patienter ophører med behandling med givosiran, overgår de i stedet til BSC. Til ekstrapoleringen anvender ansøger en eksponentiel fordeling. Da ekstrapoleringen udføres på baggrund af en meget begrænset population og tidsforløb, hvor de fleste patienter stadig er i behandling, bliver der stor variation i kurvernes forløb. Medicinrådet undersøger konsekvenserne på ICER'en af i stedet at anvende en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere behandlingens længde for givosiran.



3.9 Anvendte nytteværdier

En stor usikkerhed ved QALY-gevinsten i ansøgers model er de nytteværdier, der anvendes til at beskrive faldet i helbredsrelateret livskvalitet ved kroniske symptomer.

Ansøger anvender publicerede køns- og aldersspecifikke nytteværdier for den generelle engelske befolkning som udgangspunkt for patienternes nytteværdier [21]. Herfra fratrækkes forskellige fald i nytteværdierne for AHP-patienterne alt efter, hvilket helbredsstadie patienterne befinder sig i. Til at estimere fald i nytteværdierne ved akutte, indlægningskrævende anfald anvender ansøger EQ-5D-5L-data fra et prospektivt multinationalt studie, EXPLORE, der undersøger sygdomsaktivitet og klinisk monitorering af AHP-patienter, som enten har tilbagevendende anfald eller er i profylaktisk behandling med hæmin eller gonadotropin-frigivende hormonanalog behandling [5].

Til at estimere fald i nytteværdierne ved kroniske symptomer anvender ansøger en række forskellige studier. Til at estimere neuropatisk smerte anvender ansøger et studie af McDermott et al. fra 2006 [22] omhandlende neuropatisk smerte hos patienter rekrutteret fra almen praksis i seks europæiske lande. Til at estimere et fald i patienternes nytteværdier ved neurologiske symptomer anvender ansøger et studie af Sullivan et al. fra 2011 [23], der omhandler anden arvelig og degenerativ neuropati. Til at estimere et fald i patienternes nytteværdier ved psykiatriske symptomer anvender ansøger et studie af Ara and Brazier fra 2011 [21]. Dernæst har ansøger vægtet nytteværdierne med prævalensen af den kroniske sygdom baseret på andele foreslået af Neeleman et al. [24]. I følge ansøger understøtter Neeleman et al. dog ikke et estimat for andelen af patienterne, der har et, to eller tre kroniske symptomer, og ansøger har derfor anvendt en multiplikator-formel beskrevet af Ara and Brazier fra 2017 [25] til at udlede de endeligt anvendte fald i nytteværdierne forbundet med de kroniske tilstande i de tilfælde, hvor der er to eller alle tre kroniske tilstande på en gang.

Medicinerådet ændrer, jf. Medicinerådets metodevejledning [26], udgangspunktet til at benytte nytteværdier for den generelle befolkning i Danmark i stedet for i England. Derudover vurderer Medicinerådet, at studiet af McDermot et al. [22] ikke er repræsentativt for AHP-populationen, da ca. halvdelen af populationen i McDermot et al. er mænd, den gennemsnitlige alder er 62 år, og de fleste af patienterne oplevede neuropatisk smerte som følge af diabetes. Overordnet findes data meget usikkert, og Medicinerådet vurderer, at i mangel på data, der direkte afspejler AHP-patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, kan data for patienter med multipel sklerose være det bedste alternativ, da denne sygdom har nogle af de samme karakteristika som AHP, bl.a. i form af tilbagevendende anfald, hvor kroniske symptomer forværres, eller nye symptomer viser sig. Derfor vælger Medicinerådet at undersøge betydningen af at anvende data fra et studie af Hawton et al. fra 2016 [27] omhandlende helbredsrelateret livskvalitet ved multipel sklerose. Samme studie er også anvendt i NICES vurdering af givosiran som en scenarieanalyse [14].



3.10 Opioidafhængighed

Ansøger inkluderer omkostninger til opioidafhængighed. Medicinrådet finder ikke opioidafhængighed relevant for AHP-patienter i dansk klinisk praksis, og implikationen af at undlade dette undersøges derfor.

3.11 Patienternes vægtfordeling

Da givosiran gives som en vægtbaseret dosis, kan det være nødvendigt at anvende to lægemiddelpakninger for at give patienten den korrekte dosis. Hvis en patient vejer 76 kg eller mere, bliver det således nødvendigt med to lægemiddelpakninger, og omkostningerne til lægemidlet vil fordobles. Lægemiddeludgiften for ét års behandling med givosiran er således [REDACTED]. DKK for en patient, som vejer under 76 kg, og [REDACTED]. DKK for en patient, som vejer over 76 kg. Af den årsag undersøger Medicinrådet implikationerne ved, at halvdelen af patienterne vejer 76 kg eller over.

3.12 Omkostninger forbundet med kroniske symptomer

Til at estimere omkostningerne ved at behandle et kronisk symptom i Danmark har ansøger anvendt en række studier fra andre lande end Danmark, hvorefter omkostningerne er konverteret til danske kroner og fremskrevet til 2021-prisniveau, jf. Medicinrådets metodevejledning [26]. Omkostningerne ved de kroniske symptomer er estimeret for ét år, men da ansøgers model har en cykluslængde på seks måneder, vælger ansøger at dividere omkostningen med to under en antagelse om, at omkostningerne for seks måneder svarer præcist til omkostningerne delt ud på halvdelen af et år. Da ansøger anvender omkostningsopgørelser fra andre lande end Danmark til at estimere omkostningerne ved kroniske symptomer, er der en del usikkerhed forbundet med omkostningerne, da der kan være stor forskel i behandlingspraksis mellem forskellige lande. I mangel på et bedre alternativ undersøger Medicinrådet derfor implikationerne af at ændre omkostningerne til kroniske symptomer +/-20 %.

4. Diskussion

Den danske patientpopulation, der er kandidater til behandling med givosiran, er meget lille, og det er derfor generelt vanskeligt at vurdere, hvorvidt studiepopulation i ENVISION er sammenlignelig med den danske patientpopulation.

Langt størstedelen af patienterne (95 %) i ENVISION har AIP, og der foreligger ikke særskilte data for de øvrige former for AHP. Forud for ENVISION-studiet modtog en væsentlig del af patienterne forebyggende behandling med hæmin, hvilket er i modstrid med dansk klinisk praksis. Den forebyggende hæminbehandling ophørte dog inden studiestart, hvilket kan have medført en opblussen af sygdommen. I ENVISION ses en betydelig variation i patienternes anfaldsrater, og der er muligvis en overrepræsentation af mere syge patienter sammenlignet med den danske patientpopulation. I ENVISION-



studiet behandles patienternes anfald forskelligt alt efter klinisk praksis i patienternes hjemland. I ENVISION-studiet vil alvorlige anfald, som i Danmark vil være indlæggelseskrævende, således ofte blive behandlet med i.v.-hæmin i hjemmet eller på en klinik. Forskellene i behandling på tværs af studielandene gør det vanskeligt at bestemme sværhedsgraden af patienternes anfald.

Opfølgningstiden på den dobbeltblindede periode i ENVISION er 6 mdr., og denne tidshorisont viser en effekt af givosiran ift. reduktion af antallet af akutte anfald. Dog kan opfølgningstiden muligvis være for kort tid til at vurdere en evt. effekt af givosiran på kroniske symptomer samt potentielle sjældne bivirkninger. For at kunne vurdere den langsigtede effekt af givosiran er derfor også anvendt data fra den ublindede OLE-del af ENVISION, omend der ved brug af disse data er risiko for bias.

AHP er en kronisk sygdom, hvor sværhedsgraden af kroniske symptomer, herunder smerter, udmattelse og kvalme samt selvoplevet livskvalitet, naturligt fluktuerer over tid og mellem patienter. Særligt i en lille patientpopulation er det derfor vanskeligt at vurdere, hvorvidt ændringer i disse parametre kan relateres til en given behandling. Der findes ikke en etableret sammenhæng mellem antallet af anfald og graden af kroniske symptomer, og på baggrund af de kliniske data er det usikkert, hvorvidt givosiran kun reducerer antallet af anfald, eller om behandlingen også reducerer graden af de kroniske symptomer. Der ses en forbedring af livskvalitet hen over 3 år, hvilket tyder på, at behandlingen samlet set er til gavn for patienterne.

Ansøgers sundhedsøkonomiske model er baseret på en antagelse om, at antallet af patienternes anfald korrelerer med sværhedsgraden af patienternes kroniske symptomer og patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Der er dog store strukturelle udfordringer forbundet med den sundhedsøkonomiske analyse, og Medicinrådet har derfor vurderet, at det ikke er muligt at lave en retvisende sundhedsøkonomisk analyse af at behandle AHP-patienter med givosiran i Danmark. Derfor har Medicinrådet i stedet valgt at præsentere ansøgers hovedresultat samt at undersøge implikationerne ved at ændre nogle af de væsentlige antagelser ved den sundhedsøkonomiske analyse. Disse tilpasninger retter dog ikke op på modellens strukturelle problem omkring sammenhæng mellem antal anfald, kroniske symptomer og helbredsrelateret livskvalitet. Formålet med denne forsimplede sundhedsøkonomiske analyse er at understrege de mange usikkerheder ved modellen og dermed deres betydning på analysens resultat.

Ansøger estimerer, at der er inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen med givosiran på [REDACTED] DKK og en inkrementel QALY-gevinst på [REDACTED], svarende til en ICER på knap [REDACTED] DKK. I ansøgers analyse ses et væsentligt fald i omkostninger til givosiran over tid, hvilket bl.a. kan forklares med, at ansøger antager, at alle asymptomatiske kvinder, der når menopause, kan stoppe behandlingen uden at opleve forværring af sygdommen eller af deres helbredsrelaterede livskvalitet. Dermed fastholdes QALY-gevinsten for disse patienter, der udgør en stor andel af patientpopulationen, igennem hele modellens tidshorisont. Derimod falder omkostningerne med tiden, idet der ikke længere er lægemiddelomkostninger forbundet med de asymptomatiske kvinder, der har nået menopause.



Når Medicinrådet lægger alle følsomhedsanalyser for de mest centrale usikkerheder sammen i én analyse, fås inkrementelle omkostninger på [REDACTED] DKK og en inkrementel QALY-gevinst på [REDACTED] svarende til en ICER på [REDACTED] DKK.

Da der ikke findes helbredsrelateret livskvalitetsdata, der giver et retvisende billede af ændringen i livskvalitet ved behandling med givosiran, hverken ift. kroniske symptomer eller under akutte anfald, er der meget stor usikkerhed forbundet med de anvendte nytteværdier. Af den årsag undersøger Medicinrådet bl.a. betydningen af at anvende nytteværdier fra patienter med multiple sklerose, som er en sygdom, der har mange af de samme karakteristika som AHP. Medicinrådet finder, at når der i stedet anvendes nytteværdierne fra patienterne med multipel sklerose, lægges der knap [REDACTED] DKK til ansøgers resultat.

En stor usikkerhed på omkostningssiden er patienternes vægt. Når det antages, at halvdelen af patienterne vejer 76 kg eller over, og derfor skal have dobbelt dosis, lægges der knap [REDACTED] DKK til resultatet.



5. Referencer

1. Odense Universitetshospital (OUH). Porfyrisygdomme. 2020.
2. Pro.medicin.dk. Porfyri. 2020.
3. Sundhed.dk. Lægehåndbogen - Porfyrier. 2018.
4. European Medicines Agency (EMA). Givlaari - EPAR - Public assessment report. 2020.
5. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2019;71(5):1546–58.
6. European Medicines Agency (EMA). EPAR - givosiran. 2020.
7. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Karl E, Naik H, Peter I, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2015;127(12):1233–41.
8. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women : clinical expression , use and experience of exogenous sex hormones . A population-based study in northern Sweden. *J Intern Med*. 2003;254:176–83.
9. Martínez JB, Sánchez MB, Peña LR, Juliana M, Martínez B, González VL, et al. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non - recurrent attacks patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(106):1–8.
10. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol*. 2012;65(11):976–80.
11. European Medicines Agency (EMA). Givlaari - EPAR - Product information. 2020.
12. Sundhed.dk. Lægehåndbogen - Hæmin [internet]. 2021 [citeret 21. oktober 2021]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/dli-medicin/?id=5372>
13. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2289–301.
14. NICE. Highly Specialised Technology Evaluation. Givosiran for treating acute hepatic porphyria [ID1549]. Evaluation Report. 2021.
15. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMEDIATE Recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105–21.
16. 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 SPI*. 2012;16(5):471–8.

17. Macdonald NDCD. The minimal clinically important difference in the Oxford knee score and Short Form 12 score after total knee arthroplasty. 2014;1933–9.
18. Sundhedsstyrelsen. Mental sundhed blandt voksne danskere. Analyser baseret på Sundheds- og sygelighedsundersøgelsen 2005. 2010.
19. Baravelli CM, Aarsand AK, Sandberg S, Tollånes MC. Sick leave , disability , and mortality in acute hepatic porphyria : a nationwide cohort study. 2020;4:1–11.
20. Linet MS, Gridley G, Nyrén O, Mellemkjaer L, Olsen JH, Keehn S, et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: A cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol*. 1999;149(11):1010–5.
21. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Heal*. 2011;14(4):539–45.
22. Mcdermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain : results from a cross-sectional survey. 2006;10:127–35.
23. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak*. 2011;31(6):800–4.
24. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):809–17.
25. Ara RM, Brazier J. Estimating Health State Utility Values for Comorbidities. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:89–94.
26. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler.
27. Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Heal*. 2016;19(4):460–8.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende porfyrisygdomme

Formand

Morten Munk Frost Nielsen
Afdelingslæge, klinisk lektor

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Endokrinologisk Selskab

Medlemmer

Lars Vinter-Jensen
Overlæge, dr.med.

Region Nordjylland

Har ikke specialet

Region Midtjylland

Ove Schaffalitzky de Muckadell
Professor, overlæge

Region Syddanmark

Har ikke specialet

Region Sjælland

Deltager ikke

Region Hovedstaden

Peter Skov Esbech
Læge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Louise Lund
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Pernille Just Vinholt
Ledende overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Deltager ikke

Dansk Pædiatrisk Selskab

Deltager ikke

Dansk Sygepleje Selskab

Peder Sørensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Nina Svanborg
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Aleksander Ahm Krag
Professor, overlæge

Region Syddanmark



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. februar 2023	Godkendt af Medicinrådet



8. Bilag

8.1 Risk of Bias

Tabel 8-1 Risk of bias for ENVISION

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret, men metoden for randomisering er ikke beskrevet. Baselinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet har dobbeltblindet 1:1 randomisering. Analyser af de relevante effektmål er foretaget på ITT-population.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle patienter gennemførte den dobbeltblindede fase af studiet. Manglende data for kvantitative primære og sekundære effektmål blev analyseret ved hjælp af multipel imputation.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Ved afslutning af studiet, efter afblænding, blev analyser udført af sponsor. En uafhængig datamonitoreringskomité så på sikkerhedsdata.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Sammenhold af artikel med information i studieprotokol viser, at effektmålene af interesse er ens, hvad angår den oprindelige og nuværende form (præspecificeret).
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

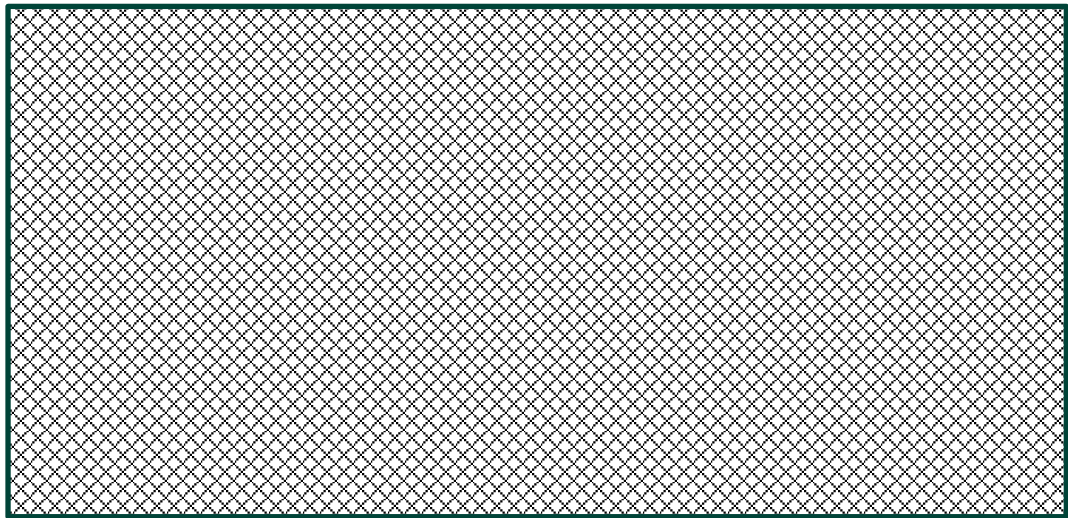


8.2 Øvrige effektmål

8.2.1 Niveau af ALA i urin

Patienter med AHP vil ofte have forhøjede værdier af ALA og PBG i urinen i perioder uden anfald og i langt de fleste tilfælde forhøjet PBG under anfald. Effekt af behandling af anfald kan dermed monitoreres ved måling af ALA og PBG.

Udviklingen i ALA baseret på den dobbeltblindede periode og ENVISION OLE er vist i Figur 8-1.



Hos patienter med AHP var det justerede (*least-squares*) gennemsnitlige niveau af ALA \blacksquare mmol/mol kreatinin (95 % CI: \blacksquare) og \blacksquare mmol/mol kreatinin (95 % CI: \blacksquare) efter 6 måneders behandling med hhv. givosiran og placebo. Den gennemsnitlige forskel mellem givosiran og placebo var \blacksquare mmol/mol kreatinin \blacksquare til fordel for givosiran. Ligeledes sås en forskel mellem det mediane ALA-niveau på \blacksquare mmol/mol kreatinin \blacksquare til fordel for givosiran. Tabel 8-2 viser resultater for effektmålet ALA i urin ved 6 måneders opfølgningstid.



Tabel 8-2. ALA i urin hos patienter med AHP ved baseline og ved 6 måneders opfølgningstid

ALA i urinen mmol/mol kreatinin	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Baseline			
ALA, gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	■	■	■
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
ALA, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	■	■	■
ALA, median (IQR) mmol/mol kreatinin	■	■	■

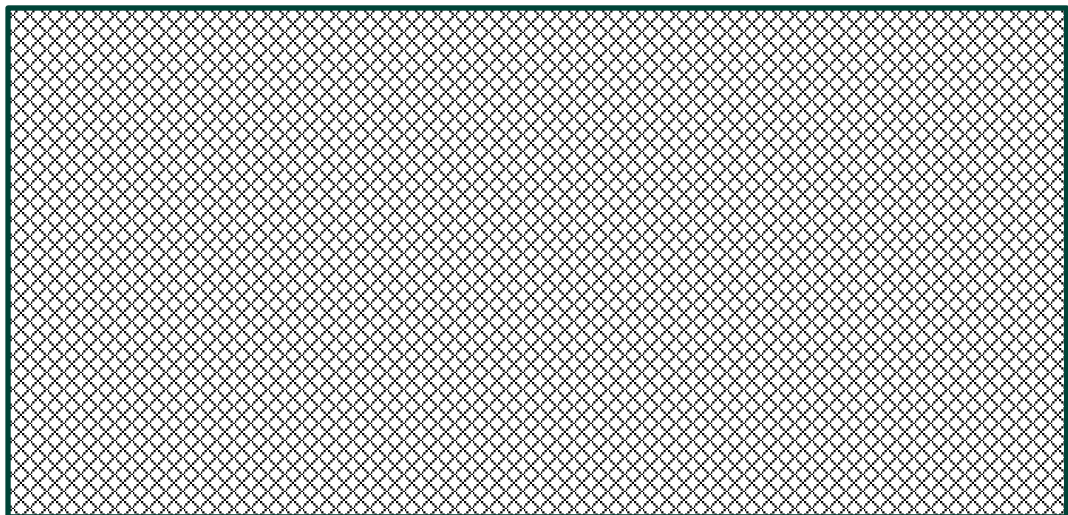
AHP: akut hepatisk porfyri; IA: ikke angivet.

Efter 36 måneders behandling var den mediane reduktion i ALA niveau ■ målt fra baseline hos patienter med AHP, der igennem hele studieperioden havde modtaget behandling med givosiran. Patienter, der i den dobbeltblindede periode modtog placebo, opnåede en ■.

8.2.2 Niveau af PBG i urin

Ligesom ALA er PBG er involveret i udviklingen af symptomer på AHP.

Data for PBG-niveau hos patienter med AHP i ENVISION og ENVISION OLE er vist i Figur 8-2.



■

Hos patienter med AHP var det justerede (*least-squares*) gennemsnit ■ mmol/mol kreatinin ■ og ■ mmol/mol kreatinin



■■■■■ efter 6 måneders behandling med hhv. givosiran og placebo. Dette gav en gennemsnitlig forskel på ■■■■ mmol/mol kreatinin ■■■■ til fordel for givosiran. Tabel 8-3 viser resultater for PBG i urin for patienter med AHP ved 6 måneders opfølgningstid.

Tabel 8-3. PBG i urin hos patienter med AHP ved baseline og ved 6 måneders opfølgningstid

	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Baseline			
PBG, gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	■■■	■■■	■■■
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
PBG, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	■■■	■■■	■■■

IA: ikke angivet; IQR: inter quartile range.

Efter 33-36 måneders behandling var den mediane reduktion i PBG-niveau ■■■■ sammenlignet med baseline hos patienter, der igennem hele studiet havde modtaget givosiran. Patienter, der i løbet af den dobbeltblinded periode modtog placebo, opnåede en sammenlignelig reduktion efter overgang til givosiran.

8.2.3 Årligt antal dage med hæminforbrug

I dansk klinisk praksis behandles patienter med AHP med hæmin, hvis glukoseinfusion ikke har effekt, eller hvis der er tale om et alvorligt anfald. Hæmin er dog forbundet med en række bivirkninger, blandt andet forgiftning ved jernophobning (forhøjet serumferritin) [16], og i klinisk praksis ønskes forbruget af hæmin derfor mindsket mest muligt. I ENVISION-studiet skulle patienter ophøre med eventuel profylaktisk hæminbehandling forud for studiestart, og i løbet af studiet modtog patienterne derfor kun hæmin ifm. akutte anfald.

For patienter med AHP var det gennemsnitlige årlige antal dage med hæminforbrug ■■■■ og ■■■■ ved behandling med hhv. givosiran og placebo. Forskellen mellem givosiran og placebo målt som en rate ratio var ■■■■, svarende til en ■■■■ i antal dage med hæminforbrug ved behandling med givosiran.

Ved behandling i ENVISION OLE var det gennemsnitlige antal årlige dage med hæminforbrug ■■■■ for patienter med AHP, der igennem hele studieperioden på 36 måneder havde modtaget behandling med givosiran. For patienter, der efter den dobbeltblinded periode var overgået fra placebo til givosiran, blev der observeret sammenlignelige værdier.

Tabel 8-4 viser resultater for effektmålet årligt antal dage med hæminforbrug ved 6 og 36 måneders opfølgningstid.



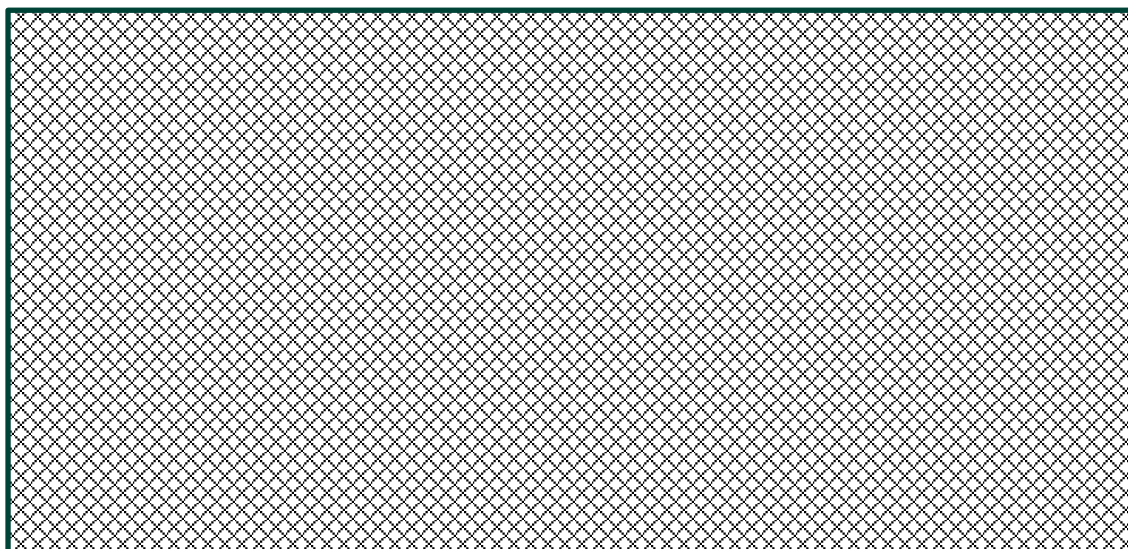
Tabel 8-4. Årligt antal dage med hæminforbrug hos patienter med AHP ved 6 og 36 måneders opfølgningstid

	Placebo/givosiran	Givosiran/givosiran	Forskel (95 % CI)	Alle patienter
Efter 6 mdr. (DB-periode)				
n	46	48		94
Årligt antal dage med hæminforbrug, gns. (95 % CI)				-
Årligt antal dage med hæminforbrug, median (IQR)				-
Efter 36 mdr. (OLE-periode)				
n			-	
Total antal dage med hæminforbrug, gns. (SEM)			-	
Årligt antal dage med hæminforbrug, median (IQR)			-	
Årligt antal dage med hæminforbrug, vægtet ift. behandlingsvarighed, gns. (SEM)			-	

Placebo/givosiran inkluderer patienter, der modtog placebo i den dobbeltblindede periode, mens givosiran/givosiran inkluderer patienter, der modtog givosiran både i den dobbeltblindede periode og i ENVISION

OLE

Figur 8-3 viser udviklingen i andelen af patienter, der ikke modtog hæmin i løbet af studieperioden opgjort i 3-måneders intervaller. For patienter i behandling med givosiran viser figuren en stigende andel patienter fra baseline frem mod ca. 18 måneder, hvorefter andelen nogenlunde stabiliseres. Blandt patienter, der i den dobbeltblindede periode er i behandling med placebo, stiger andelen af hæmin-fri patienter efter overgang til givosiran.



8.2.4 Gennemsnitlig andel af dage med opioidforbrug over 6 mdr.

Patienter med AHP vil ofte opleve ret udtalte smerter, både ifm. akutte anfald men også mellem anfald. Disse håndteres med smertestillende medicin, der ved anfald oftest omfatter morfin. Reduktion i brug af smertestillende medicin indikerer en reduktion af smerter.

I ENVISION-studiet blev brug af smertelindrende medicin registreret vha. medicinske journaler og daglige dagbogsoptegnelser.

Tabel 8-5 viser resultater for effektmålet gennemsnitlig andel af dage med opioidforbrug efter 6 og 12 mdr. hos patienter med AHP.

Tabel 8-5. Gennemsnitlig andel af dage med opioidforbrug over 6 mdr.

	Placebo/ givosiran (n=46)	Givosiran/ givosiran (n=48)
Efter 6 mdr. (DB-periode)		
Andel af dage med opioidforbrug over 6 mdr., gns. (SD)	35,6 (39,3)	23,1 (34,7)
Efter 12 mdr. (OLE-periode)		
Andel af dage med opioidforbrug over 6 mdr., gns. (SD)	30,4 (36,8)	22,3 (33,0)



Efter 6 måneders behandling var den gennemsnitlige andel af dage med opioidforbrug 23,1 % og 35,6 % for patienter med AHP i behandling med hhv. givosiran og placebo. Efter 12 måneders behandling var andelen af dage med opioidforbrug faldet til 30,4 % blandt patienter, der var overgået fra placebo til givosiran, mens andelen var 22,3 % hos patienter, der i hele studieperioden modtog givosiran.

8.2.5 Behov for støtteperson

Patienter med AHP har et stort behov for støttepersoner til at klare dagligdags gøremål. I ENVISION- og i ENVISION OLE-studiet blev patienter bedt om at rapportere antallet af timer med behov for enhver form for støtteperson inden for den forgangne uge.

Baseret på baselinedata fra ENVISION-studiet, estimerer ansøger, at patienter med AHP gennemsnitligt modtager støtte i ca. 640 timer årligt. I Tabel 8-6 fremgår det gennemsnitlige ugentlige antal timer med behov for støtteperson opgjort ved forskellige intervaller i ENVISION og ENVISION OLE.

Tabel 8-6. Antal ugentlige timer med behov for støtteperson opgjort i ENVISION og ENVISION OLE

	Placebo/givosiran (n = 46)	Givosiran/givosiran (n = 48)
Antal timer med behov for støtteperson, gns. (SD)		
Baseline	■	■
DB-periode (dobbeltblindet)		
3 mdr.	■	■
6 mdr.	■	■
OLE-periode		
9 mdr.	■	■
12 mdr.	■	■
18 mdr.	■	■
24 mdr.	■	■
30 mdr.	■	■



	Placebo/givosiran (n = 46)	Givosiran/givosiran (n = 48)
36 mdr.	■	■

8.2.6 PGIC

Patient global impression of change (PGIC) er et redskab til at vurdere patientens opfattelse af ændring i den overordnede helbredsstatus siden studiestart. PGIC består af ét spørgsmål vedr. ændring i helbredsstatus, som kan besvares ud fra en 7-trin skala, der går fra "very much improved" til "very much worse".

Tabel 8-7 viser resultaterne for effektmålet PGIC efter 6 måneders behandling blandt patienter med AHP.

Tabel 8-7. PGIC efter 6 måneders behandling hos patienter med AHP

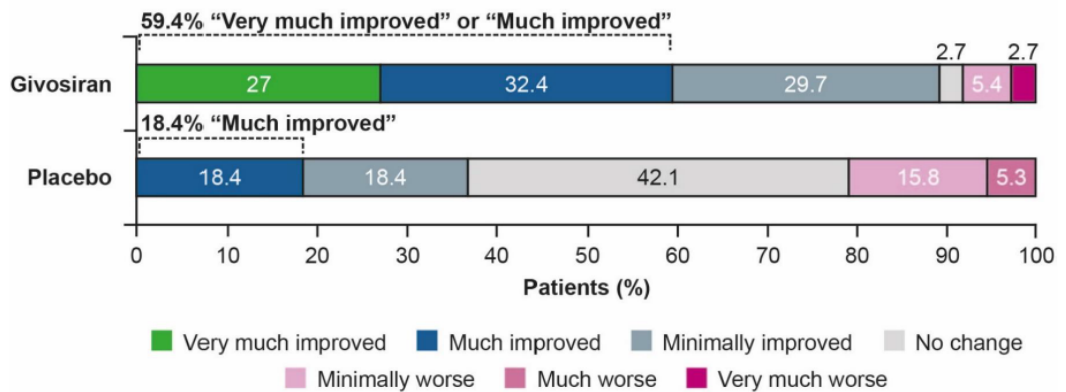
	Placebo (n=46)	Givosiran (n=48)	Forskel
Andel patienter, der rapporterede "much improved" eller "very much improved"*	18,4 %	59,4 %	41 %

*Ingen patienter i behandling med placebo rapporterede, at deres tilstand var 'very much improved'.

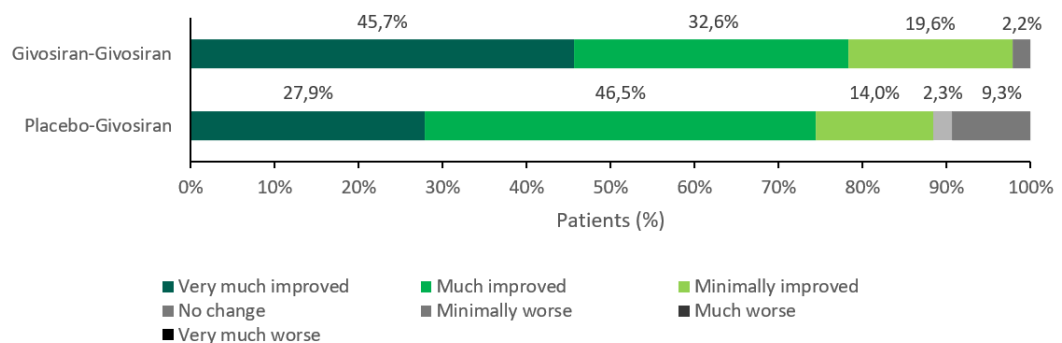
Blandt patienter med AHP rapporterede 59,4 % og 18,4 % efter 6 måneders behandling med hhv. givosiran og placebo, at deres tilstand var "much improved" eller "very much improved", hvilket giver en forskel på 41 %-point.

Efter 12 måneders behandling var andelen tilsvarende 78,3 % og 74,4 % blandt patienter i hhv. givosiran/givosiran og placebo/givosiran-armen. Data er ikke tilgængeligt for patienter med AIP alene.

Figur 8-4 og Figur 8-5 viser ændringen i PGIC efter 6 og 12 måneders behandling, som rapporteret blandt patienter med AHP.



Figur 8-4. Ændring i PGIC hos patienter med AHP efter 6 måneders behandling

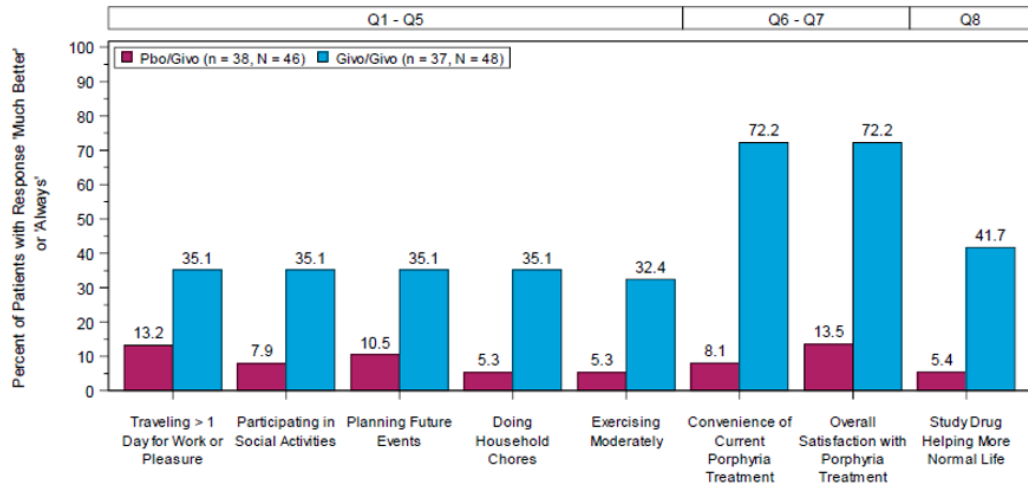


Figur 8-5. Ændring i PGIC hos patienter med AHP efter 12 måneders behandling

8.2.7 PPEQ

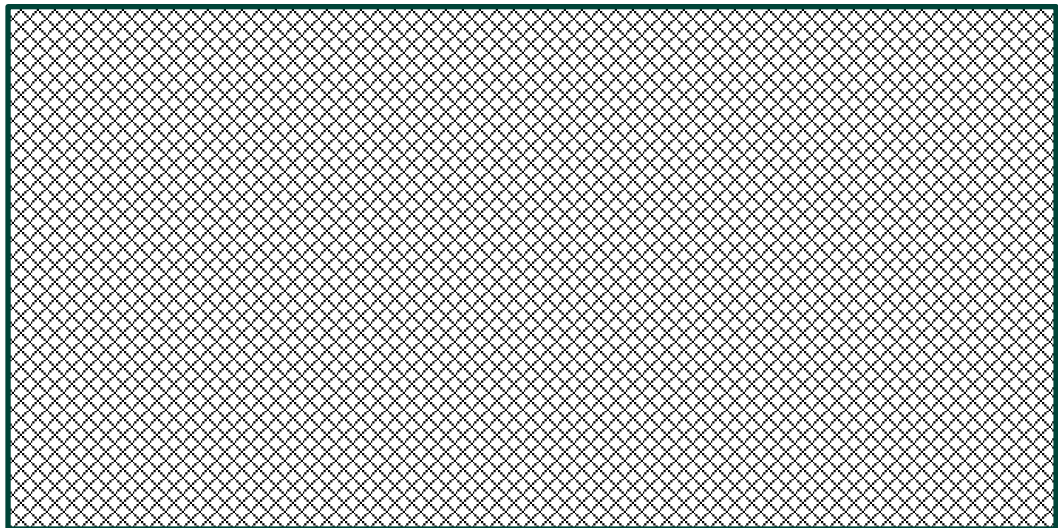
Porphyria Patient Experience Questionnaire (PPEQ) er et *de novo*-spørgeskema udviklet til virksamheden. PPEQ omhandler aspekter i patientens liv såsom muligheden for at rejse, deltage i sociale aktiviteter samt foretage planlægning af aktiviteter. PPEQ adresserer ændringer i patientens evne til at udføre dagligdags gøremål, ændringer i patientens opfattelse af behandlingen samt ændring i patientens oplevelse af, hvorvidt behandlingen hjalp patienten med at vende tilbage til et normalt liv. Effektmålet PPEQ er vurderet, da patienter med AHP oplever en stor begrænsning i deres daglige liv.

Resultaterne for hver af de 8 domæner efter 6 måneders behandling er vist i Figur 8-6. Patienter med AHP i behandling med givosiran svarede i større grad "meget bedre" eller "altid" sammenlignet med placebo, når adspurgt om deres fysiske aktiviteter og tilfredshed med behandlingen. På tværs af alle 8 domæner opnåede patienter med AHP i behandling med givosiran en numerisk højere PPEQ-score end patienter i behandling med placebo.



Figur 8-6. PPEQ hos patienter med AHP efter 6 måneders behandling

Efter 24 måneders behandling var andelen af patienter, der svarede "meget bedre" eller "altid" når adspurgt om deres fysiske aktiviteter og tilfredshed med behandlingen, steget på tværs af alle 8 domæner (Figur 8-7). For alle domæner havde patienter i givosiran/givosiran-armen stadig en numerisk højere PPEQ-score end patienter i placebo/givosiran-armen.





8.3 Resultater for patienter med AIP

Årlig anfaldsrate (AAR)

Tabel 8-8. AAR blandt patienter med AIP fra ENVISION ved 6 måneders opfølgning

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel (95 % CI)
AAR, gns. (95 % CI)*	12,52 (9,35; 16,76)	3,22 (2,25; 4,59)	RR: 0,26 (0,16; 0,41)
AAR, median (IQR)*	10,68 (2,24; 26,09)	1,04 (0,00; 6,23)	9,64

* AAR analyseret i AHP-populationen var et præspecificeret endemål, som opfyldte statistisk signifikans iht. den præspecificerede hierarkiske testprocedure. Den mediane AAR var et sekundæret endemål, og forskellen i medianværdierne mellem grupperne blev i denne kategori ikke beregnet ved brug af statistiske modeller (simpel substraktion. AAR: årlig anfaldsrate; AIP: akut intermitterende porfyri; CI: konfidensinterval; RR: rate ratio; IQR: inter quartile range.

Andel patienter uden anfald

Tabel 8-9. Andel patienter med AIP uden anfald fra ENVISION ved 6 måneders opfølgning

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
Andel af anfaldsfri patienter (%)	7 (16,3 %)	23 (50 %)	34,7 %

AIP: akut intermitterende porfyri.

Niveau af ALA i urin

Tabel 8-10. ALA i urin hos patienter med AIP ved baseline og ved 6 måneders opfølgningstid

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
Baseline			
ALA, gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	17,5 (IA)	20,0 (IA)	IA
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
ALA, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	23,2 (18,1; 28,2)	4,0 (-0,7; 8,7)	-19,1 (-26,0; -12,2)
ALA, median (IQR eller 95 % CI) mmol/mol kreatinin	16,2 (IQR: 8,0; 23,0)	1,3 (IQR: 0,9; 4,6)	-12,8 (95 % CI: -16,1; -7,8)

AIP: akut intermitterende porfyri; IA: ikke angivet.



Niveau af PBG i urin

Tabel 8-11. PBG i urin hos patienter med AIP ved baseline og ved 6 måneders opfølgningstid

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
Baseline			
PBG, gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	46,8 (IA)	50,4 (IA)	IA
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
PBG, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) mmol/mol kreatinin	49,1 (39,3; 59,0)	12,9 (3,7; 22,1)	-36,2 (-49,7; -22,7)
PBG, median (IQR) mmol/mol kreatinin	35,1 (25,6; 50,0)	4,4 (1,6; 15,3)	-27,5 (-34,0; -21,0)

IA: ikke angivet; IQR: inter quartile range.

Årligt antal dage med hæminforbrug

Tabel 8-12. Årligt antal dage med hæminforbrug ved 6 måneders opfølgningstid

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
Årligt antal dage med hæminforbrug, gns. (95% CI)	29,71 (18,41; 47,94)	6,77 (4,20; 10,92)	Rate ratio (95 % CI): 0,23 (0,11; 0,45)
Årligt antal dage med hæminforbrug, median (IQR)	27,61 (2,14; 47,55)	0,0 (0,00; 10,81)	-27,61 (-36,74; -2,14)

Gennemsnitlig andel af dage med opioidforbrug

Tabel 8-13. Gennemsnitlig andel af dage med opioidforbrug ved 6 måneders opfølgningstid

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
Gennemsnitlig andel af dage med opioidforbrug over 6 mdr.	38 %	23 %	-15 %-point



Værste daglige udmattelsesscore

Table 8-14. Værste daglige udmattelsesscore målt ved baseline og ved 6 måneders opfølgning

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
Baseline			
	4,57	4,07	█
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
Justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) af ændring i AUC fra baseline	-4,21 (-13,53; 5,12)	-11,15 (-20,10; -2,20)	-6,94 (-19,84; 5,96)
Justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) af gns. ændring fra baseline	-0,18 (-0,60; 0,23)	-0,50 (-0,90; -0,10)	-0,32 (-0,90; 0,25)

Værste daglige kvalmescore

Table 8-15. Værste daglige kvalmescore målt ved baseline og ved 6 måneders opfølgning

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Forskel
Baseline			
Værste daglige kvalmescore, median	1,57	1,00	█
Efter 6 mdr. (DB-periode)			
Værste daglige kvalmescore, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) af ændring i AUC fra baseline	-4,01 (-10,88; 2,86)	1,48 (-5,10; 8,06)	5,49 (-4,00; 14,98)
Værste daglige kvalmescore, justeret (<i>least-squares</i>) gns. (95 % CI) af gns. ugentlige ændringer fra baseline	-0,18 (-0,49; 0,12)	0,07 (-0,23; 0,36)	0,25 (-0,17; 0,67)



SF-12: Fysisk komponent (PCS)

Table 8-16. Results for PCS at baseline and at 6-month follow-up

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Difference
Baseline			
Baseline PCS, mean (95% CI)	38,420 (35,56; 41,28)	39,427 (36,65; 42,20)	-1,007 (-5,03; 3,01)
After 6 months (DB-period)			
PCS, adjusted (<i>least-squares</i>) mean (95% CI) of change from baseline at 6 months	1,431 (-0,10; 3,86)	5,369 (3,05; 7,69)	3,939 (0,59; 7,29)

SF-12: Mental component (MCS)

Table 8-17. Results for MCS at baseline and at 6-month follow-up

	Placebo (n=43)	Givosiran (n=46)	Difference
Baseline			
Mean MCS (95% CI) at baseline	41,036 (38,02; 44,05)	40,408 (38,07; 42,75)	0,628, IA
After 6 months (DB-period)			
MCS, mean (95% CI) change from baseline at 6 months	1,299 (-1,25; 3,85)	3,655 (0,74; 6,57)	2,37, IA



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk