**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Inotersen (Tegsedi®)*

Akcea Therapeutics Germany GmbH

## Modul 4 A

*Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis ... 4**
**Abbildungsverzeichnis ... 11**
**Abkürzungsverzeichnis ... 12**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 15**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 37
4.2.1 Fragestellung ... 37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 39
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 88
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT ... 89
4.3.1.3.1.1 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) ... 90
4.3.1.3.1.2 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7) ... 105

4.3.1.3.1.3 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) ... 115
4.3.1.3.1.4 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes ... 134
4.3.1.3.1.5 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC) ... 142
4.3.1.3.1.6 Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) ... 151
4.3.1.3.1.7 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN) ... 157
4.3.1.3.1.8 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) – RCT ... 167
4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 184
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 231
4.3.1.3.2.1 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS- LL) ... 233
4.3.1.3.2.2 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7) ... 247
4.3.1.3.2.3 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) ... 259
4.3.1.3.2.4 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes ... 264
4.3.1.3.2.5 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC) ... 268
4.3.1.3.2.6 Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) ... 281
4.3.1.3.2.7 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens ... 283
4.3.1.3.2.8 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) ... 294
4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse ... 307
4.3.1.3.2.10 Meta-Analysen ... 310
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 310
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 316
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 316
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 316
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 317
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 317
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 317
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 320
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 320
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 320

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 320
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 321
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 321
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 322
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ..... 322
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ..... 323
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ..... 323
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ..... 323
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 323
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ..... 324
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ..... 324
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ..... 324
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ..... 324
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ..... 325
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... 339
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ..... 340
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ..... 340
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ..... 340
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... 340
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ..... 340
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ..... 342
4.7 Referenzliste ..... 342
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ..... 347**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ..... 351**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ..... 354**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ..... 355**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 357**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 384**

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 25
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ..... 33
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCT-Studien mit Inotersen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 ..... 41
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für RCT-Studien mit Inotersen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 ..... 41
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zur Nutzenbewertung von Inotersen ..... 48
Tabelle 4-6: Definition der AESIs ..... 58
Tabelle 4-7: Definitionen der verschiedenen Analyse-Populationen ..... 61
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 67
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 67
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 70
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 75
Tabelle 4-15: Wesentliche Basiswerte und Krankengeschichte der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 80
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 87
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 89
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ ..... 91
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 93
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 94

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) – Responderanalysen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 103

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ ..... 106

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 108

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 109

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score +7* (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7)” ..... 117

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 119

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 120

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) – Responderanalysen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 124

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes“ ..... 135

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 137

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 138

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes – Responderanalysen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 140

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ ..... 143

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 144

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 145
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)” ..... 152
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 154
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 155
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) – Gruppenvergleich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 156
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“ ..... 158
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 159
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 161
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ ..... 168
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 169
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 171
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36) – Responderanalysen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 181
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ ..... 185
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 192
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht Gesamtraten ..... 193
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (*Preferred Terms*), die bei mehr als 10% der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme auftraten ..... 196
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (SOC) ..... 199

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und *Preferred Terms*) ..... 202

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und *Preferred Terms*) ..... 211

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (*Preferred Terms*) ..... 215

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Thrombozytopenie (*Preferred Terms*) ..... 218

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Beeinträchtigung der Niere (*Preferred Terms*) ..... 219

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Andere unerwünschte Ereignisse von Interesse (*Other Adverse Event of Interest*, OAEI) ..... 222

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*) ..... 224

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Symptome (*Preferred Terms*) ..... 225

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*) ..... 225

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen ..... 228

Tabelle 4-62: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ ..... 233

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 236

Tabelle 4-64: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) – Responderanalysen“ ..... 244

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 245

Tabelle 4-66: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ ..... 247

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 250

Tabelle 4-68: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ ..... 259

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 260

Tabelle 4-70: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) – Responderanalysen“ ..... 262

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 263

Tabelle 4-72: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes – Responderanalysen“ ..... 265

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 266

Tabelle 4-74: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ ... 268

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 271

Tabelle 4-76: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) – Gruppenvergleich“ ..... 281

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) – Gruppenvergleich“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 282

Tabelle 4-78: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens“ ..... 283

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-

Fragebogens“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 286

Tabelle 4-80: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ ..... 294

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 297

Tabelle 4-82: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) – Responderanalysen“ 302

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 303

Tabelle 4-84: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Unerwünschte Ereignisse – Übersicht Gesamtraten“ ..... 307

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Unerwünschte Ereignisse – Übersicht Gesamtraten“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 308

Tabelle 4-86: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)“ ..... 309

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 317

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 318

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 318

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ..... 319

Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 319

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 321

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 321

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 322

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 323

Tabelle 4-96: Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form des Hedges‘ g ..... 327

Tabelle 4-97: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 327

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ..... 336

Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 340

Tabelle 4-100: Liste der dargestellten Studien ..... 342

Tabelle 4-101 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE –Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 348
Tabelle 4-102 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 349
Tabelle 4-103 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 350
Tabelle 4-104 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 351
Tabelle 4-105 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in dem *EU Clinical Trials Register* – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 352
Tabelle 4-106 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 352
Tabelle 4-107 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in PharmNet.Bund – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 353
Tabelle 4-108 (Anhang): Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien ..... 355
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEURO-TTR ..... 357
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie NEURO-TTR OLE ..... 375
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NEURO-TTR ..... 385
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NEURO-TTR OLE ..... 397

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Inotersen im Anwendungsgebiet hATTR-PN ..... 69

Abbildung 4-2: Patientenfluss der Studie NEURO-TTR gemäß CONSORT..... 374

Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017) gemäß TREND..... 382

Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017) gemäß TREND..... 383

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| AESI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*) |
| Ala | Alanin |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARD | Absolute Risikodifferenz |
| Arg | Arginin |
| ASO | Antisense-Oligonukleotid |
| BMI | Body Mass Index |
| CMAP | Compound Muscle Action Potential |
| CM-ECHO | Kardiomyopathie-Echokardiogramm |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| C-SSRS | Columbia Suicide Severity Rating Scale |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DPN | Diabetische Polyneuropathie |
| eCRF | Electronic Case Report Form |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FAS | Full Analysis Set |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GI | Gastrointestinal |
| Gln | Glutamin |
| Glu | Glutaminsäure |
| hATTR | Hereditäre Transthyretin-Amyloidose |
| hATTR-CM | Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie |
| hATTR-PN | Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie |
| His | Histidin |
| HLT | High Level Term |
| HRDB | Heart Rate to Deep Breathing |

| | |
|---|---|
| IE | Internationale Einheiten |
| Ile | Isoleucin |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| IXRS | Interactive Voice/Web-Response System |
| KI | Konfidenzintervall |
| Leu | Leucin |
| LS | Least Square |
| LSM | Least Square Mean |
| m+7 | Modified +7 |
| mBMI | Modified Body Mass Index |
| MCS | Mental Component Summary |
| Met | Methionin |
| MGUS | Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| MID | Minimal Important Difference |
| MMRM | Mixed Effects Model with Repeated Measures |
| MNCV | Motor Nerve Conduction Velocity |
| MNDL | Motor Nerve Distal Latency |
| mNIS+7 | Modified Neuropathy Impairment Score +7 |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| N/A | Nicht Anwendbar (*Not Applicable*) |
| NDS | Neurologic Disability Score |
| NIS | Neuropathy Impairment Score |
| NIS+7 | Neuropathy Impairment Score +7 |
| NIS-LL | Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs |
| Norfolk QoL-DN | Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy |
| NSC | Neuropathy Symptoms and Change |
| OAEI | Anderes unerwünschtes Ereignis von Interesse (*Other Adverse Event of Interest*) |
| OLE | Open Label Extension |
| OR | Odds Ratio |
| PCS | Physical Component Summary |
| Phe | Phenylalanin |

| | |
|---|---|
| PND | Polyneuropathy Disability |
| PPS | Per-Protocol Set |
| PT | Preferred Term |
| RBP4 | Retinol Binding Protein 4 |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistical Analysis Plan |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler |
| Ser | Serin |
| SF-36 | Short Form (36) Health Survey |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SmPC | Summary of Product Characteristics |
| SMQ | Standardized MedDRA Query |
| SNAP | Sensory Nerve Action Potential |
| SOC | System Organ Class |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| Thr | Threonin |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TTR | Transthyretin |
| Tyr | Tyrosin |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika |
| Val | Valin |
| VDT | Vibration Detection Threshold |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organization |
| WHO ICTRP | WHO International Clinical Trials Registry Platform |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Das vorliegende Dossier dient der Beschreibung des Zusatznutzens von Inotersen (Tegsedi®). Inotersen ist zugelassen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) [1].

Bei Inotersen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Gemäß dem 5. Kapitel § 12 der VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für ein solches Arzneimittel lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotersen wird gegenüber Placebo als Studienkomparator der pivotalen RCT-Studie NEURO-TTR beurteilt.

Die dem Dossier zugrundeliegende Fragestellung lautet: Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotersen bei erwachsenen Patienten mit einer hATTR mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2 in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, die in RCT-Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erhoben wurden?

### Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Inotersen basiert auf der pivotalen Studie NEURO-TTR, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, zweiarmigen, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign mit einer Behandlungsdauer von 65 Wochen. Ergänzend werden auch die Ergebnisse der supportiven Studie NEURO-TTR OLE dargestellt, wobei es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie handelt, welche als Anschlussstudie der Studie NEURO-TTR konzipiert wurde.

Um die Vollständigkeit des Studienpools für RCT-Studien sicherzustellen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche sowie eine Recherche in Studienregistern nach RCTs mit Inotersen als Prüfintervention im Anwendungsgebiet hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 durchgeführt. Bei der bibliographischen Literaturrecherche wurde unter Berücksichtigung der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien ein relevanter Treffer identifiziert, der der pivotalen Studie NEURO-TTR zugeordnet werden kann. Die Recherche in Studienregistern ergab abgesehen von der bereits oben genannten pivotalen Studie NEURO-TTR keine weiteren relevanten Treffer.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen wurden RCT-Studien mit der Prüfintervention Inotersen und einer eingeschlossenen Population von erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 herangezogen. Des Weiteren wurden ausschließlich RCT-Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aufweisen. Dazu zählen insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten Endpunkte. Abgesehen von einem randomisierten und kontrollierten Design der Studie sollte die Behandlungsdauer in den Studien mindestens 24 Wochen betragen, da es sich bei der hATTR-PN um eine chronische Erkrankung handelt.

Ausgeschlossen wurden Studien, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder nicht als Volltextpublikation oder Studienbericht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4.

**Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Um die Aussagekraft der in diesem Dossier vorgelegten Nachweise zu bewerten, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und im Anschluss auf Endpunktebene bewertet. Die Ergebnisse dieser Bewertungen sind in den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 dargestellt und darüber hinaus in Anhang 4-F dokumentiert. Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurde in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und im dazugehörigen Anhang 4-E abgebildet. Dabei folgt die Darstellung für die RCT-Studie NEURO-TTR den Anforderungen des CONSORT-Statements. Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie, hier erfolgte die Darstellung anhand des TREND-Statements.

Die Studie NEURO-TTR ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Diese Studie entspricht daher der Evidenzstufe I b und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien. Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Daher hat diese Studie eine niedrige Evidenzstufe, die Darstellung der Ergebnisse aus dieser Langzeitstudie erlaubt jedoch eine Aussage über die Langzeitwirkung und -sicherheit von Inotersen.

Da die in diesem Dossier beschriebenen Studien aus methodischen Gründen nicht miteinander vergleichbar sind, wurde eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.3).

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotersen wurden gemäß Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA patientenrelevante Endpunkte herangezogen, die sich auf die „Verlängerung des Überlebens“ (Mortalität), die „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ und die „Verkürzung der Krankheitsdauer“ (Morbidität), die „Verbesserung der Lebensqualität“ (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie die „Verringerung von Nebenwirkungen“ (Sicherheit) beziehen. Nachfolgend sind die zur Nutzenbewertung

herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte aufgelistet, eine detaillierte Beschreibung findet sich in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.

- Mortalität:
  - Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheit erhoben.
- Morbidität:
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)
  - Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens
  - Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)
- Sicherheit:
  - Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 erfolgt gegenüber der in der pivotalen Studie NEURO-TTR verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo, und anhand der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Studie NEURO-TTR. Dabei ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.02.2017 der laufenden offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Inotersen bei Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 untersucht, werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 ergänzend zu den Ergebnissen der Studie NEURO-TTR dargestellt. Darüber hinaus werden die Sicherheitsendpunkte der Studie NEURO-TTR OLE für einen Datenschnitt vom 15.09.2017 berichtet. In der folgenden Zusammenfassung wird auf diese Ergebnisse nicht weiter eingegangen, da der Zusatznutzen ausschließlich aus den Ergebnissen der Studie NEURO-TTR abgeleitet wird.

Die in diesem Dossier dargestellten Auswertungen zeigen den positiven Effekt und Zusatznutzen von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2. Für jeden Patienten wurden die drei Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erfasst. Der beanspruchte Zusatznutzen beruht auf den im Folgenden dargestellten Ergebnissen.

***Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität***

Zu den Hauptsymptomen bei Patienten mit einer hATTR zählen die polyneuropathischen Symptome, welche durch krankheitsbedingte Amyloid-Ablagerungen verursacht werden. Durch diese Ablagerungen kommt es zu schwerwiegenden Zellschädigungen und so zu der Entwicklung von motorischen, sensorischen und autonomen Neuropathien [2-4]. Die polyneuropathischen Symptome können als schwerwiegende Symptome eingestuft werden und haben eine hohe Patientenrelevanz. Insgesamt zeigt sich für 4 der 5 in der Studie NEURO-TTR verwendeten Instrumente zur Beurteilung der polyneuropathischen Symptome ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Inotersen-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo. Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

*Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)*

Die Ergebnisse des NIS- und NIS-LL-Gesamtwertes sowie einzelner Domänen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die mit Inotersen behandelten Patienten (Woche 35: NIS-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -5,28 [-8,51; -2,04], p = 0,002; NIS-LL-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -2,51 [-4,30; -0,72], p = 0,006; Woche 66: NIS-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -13,25 [-17,65; -8,85], p < 0,001; NIS-LL-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -6,92 [-9,36; -4,47], p < 0,001).

Die Ergebnisse werden auch als klinisch relevant für den Patienten gewertet, da der Vorteil für Inotersen bei der Responderanalyse des NIS-LL-Gesamtwertes zu dem späteren Messzeitpunkt statistisch signifikant ist (RR [95% KI]: 2,37 [1,38; 4,07], p = 0,002), und zudem der NIS- und NIS-LL-Gesamtwert sowie einzelne Domänen (NIS-Domänen: *Muscle Weakness*, *Sensation Index Finger*, *Sensation*; NIS-LL-Domäne: *Muscle Weakness*) dieser zwei patientenrelevanten Endpunkte als klinisch relevant eingestufte standardisierte Mittelwertdifferenzen aufweisen (Woche 66: NIS-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,968 [0,603; 1,331]; NIS-LL-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,981 [0,615; 1,344]).

*Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des modified +7 (m+7)*

Die Ergebnisse des m+7-Gesamtwertes sowie einzelner Domänen (+7-Domäne: *Nerve Conduction*; m+7-Domänen: *Nerve Conduction, Heat-Pain Sensation*) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Inotersen-behandelte Patienten (Woche 35: m+7-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -3,55 [-6,85; -0,25], p = 0,035; Woche 66: m+7-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -6,49 [-10,32; -2,66], p = 0,001). Die Ergebnisse des +7-Testes bestätigen diesen Vorteil für die Behandlung mit Inotersen (Woche 66: +7-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -1,05 [-1,89; -0,21], p = 0,015).

Außerdem können die Ergebnisse des m+7-Gesamtwertes für die Woche 66 als klinisch relevant eingestuft werden, da gemessen am Hedges' g das untere Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g [95% KI]: 0,586 [0,233; 0,937]). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben stellt der m+7-Test im Vergleich zum +7-Test ein besser geeignetes Instrument zur Bestimmung der Veränderung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-PN dar.

*Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)*

Die Ergebnisse des NIS+7 und des mNIS+7 zur Veränderung der polyneuropathischen Symptome zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome der Patienten der Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Patienten unter Placebo.

Die Ergebnisse werden als klinisch relevant gewertet, da die Responderanalysen für verschiedene *Minimal Important Differences* (MID) vor allem für den mNIS+7-Gesamtwert einen signifikanten Vorteil für Inotersen aufweisen. So zeigt sich bereits für eine Veränderung von ≤ 2 Punkten zu beiden Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Inotersen im Vergleich zu Placebo (Woche 35: mNIS+7-Gesamtwert, RR [95% KI]: 1,83 [1,18; 2,85], p = 0,007; Woche 66: mNIS+7-Gesamtwert, RR [95% KI]: 2,02 [1,13; 3,64], p = 0,018). Dies wird bestätigt durch die zu allen Messzeitpunkten als klinisch relevant eingestuften standardisierten Mittelwertdifferenzen des NIS+7- und mNIS+7-Gesamtwertes (Woche 35: NIS+7-Gesamtwert, Hedges' g [95% KI]: 0,566 [0,229; 0,902]; mNIS+7-Gesamtwert, Hedges' g [95% KI]: 0,579 [0,240; 0,917]; Woche 66: NIS+7-Gesamtwert, Hedges' g [95% KI]: 1,040 [0,672; 1,405]; mNIS+7-Gesamtwert, Hedges' g [95% KI]: 1,020 [0,653; 1,384]). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben ist der mNIS+7 für die Einschätzung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-PN besser geeignet als der NIS+7, die Responderanalysen des NIS+7-Geamtwertes bestätigen darüber hinaus aber die mit der Erhebung des mNIS+7 gezeigten Effekte.

*Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC)*

Die Veränderung der polyneuropathischen Symptome gemessen anhand des NSC-Gesamtwertes zeigt für die Woche 35 und 66 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo (Woche 35: NSC-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -3,28 [-5,70; -0,86], p = 0,008; Woche 66: NSC-

Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -6,33 [-9,12; -3,55], p < 0,001). Auch in 5 der 7 Domänen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Woche 66 festgestellt werden. Das Ergebnis der Veränderung des NSC-Gesamtwertes sowie der Domäne „*Muscle Weakness*" zu Woche 66 wird als klinisch relevant eingestuft (Woche 66: NSC-Gesamtwert, Hedges' g [95% KI]: 0,796 [0,437; 1,152]; NSC – *Muscle Weakness*, Hedges' g [95% KI]: 0,866 [0,504; 1,224]).

***Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität***

Für die Dimension Morbidität konnte für die patientenrelevanten Endpunkte zur Veränderung der polyneuropathischen Symptome insgesamt für 4 der 5 in der Studie NEURO-TTR verwendeten Instrumente ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Inotersen-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Ein erheblicher Zusatznutzen wird für den NIS-LL-Gesamtwert in der Responderanalyse mit einer MID von ≤ 2 und für den mNIS+7-Gesamtwert für die Responderanalyse mit einer MID von ≤ 6 festgestellt. Bestätigt wird dieser erhebliche klinisch relevante Vorteil einer Behandlung mit Inotersen durch die gezeigten beträchtlichen Zusatznutzen zu Woche 66 in den Responderanalysen des NIS+7- und des mNIS+7-Gesamtwertes für verschiedene Schwellenwerte (≤ 2 – ≤ 30). Des Weiteren zeigt sich, beurteilt anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz, ein beträchtlicher Zusatznutzen zu Woche 66 für den NIS-Gesamtwert, die NIS-Domäne „*Muscle Weakness*", den NIS-LL-Gesamtwert, den NIS+7-Gesamtwert, den mNIS+7-Gesamtwert und die NSC-Domäne „*Muscle Weakness*". Außerdem wird ein geringer Zusatznutzen zu Woche 66 in einzelnen NIS-Domänen, der NIS-LL-Domäne „*Muscle Weakness*", dem m+7-Gesamtwert und dem NSC-Gesamtwert festgestellt.

Die Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität sind in Tabelle 4-1 aufgelistet.

***Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*Veränderung der Lebensqualität anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*

Wie bereits beschrieben handelt es sich bei der hATTR-PN um eine systemische, schwerwiegende und tödlich verlaufende Erkrankung, die negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Patienten hat [5, 6]. Aufgrund der sich daraus ergebenden psychischen Belastung kann es auch zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten und damit zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommen. Für die Veränderung der Lebensqualität anhand des C-SSRS zeigte sich in der Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ein geringerer Anteil an Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert (Inotersen: 6,3%; Placebo: 16,7%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und wird als klinisch relevanter Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo eingestuft (RR [95% KI]: 0,38 [0,15; 0,93], p = 0,035). Auch für eine Ja-Antwort in den einzelnen Kategorien

Suizidgedanken und suizidales Verhalten war der Anteil der Patienten in der Inotersen-Behandlungsgruppe geringer als in der Gruppe der Patienten unter Placebo.

*Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)*

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Gesamtwertes des Norfolk QoL-DN-Fragebogens zeigt sowohl in Woche 35 als auch in Woche 66 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe. Die adjustierten Behandlungsdifferenzen wiesen einen Unterschied von -6,14 (95% KI: [-11,77; -0,52], p = 0,032) für Woche 35 und -11,68 (95% KI: [-18,29; -5,06], p < 0,001) für Woche 66 mit einem Vorteil für die Patienten unter Inotersen auf. Insgesamt wurde für 3 der 5 Domänen des Norfolk QoL-DN-Fragebogens (*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*, *Symptoms* und *Activities of Daily Living*) zu Woche 66 sowie für eine Domäne (*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*) zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied in der adjustierten Behandlungsdifferenz mit einem Vorteil für Patienten unter Inotersen im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe festgestellt.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Veränderung des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes zu Woche 66 zeigen eine positive Tendenz zur klinischen Relevanz, da gemessen am Hedges' g das untere Konfidenzintervall um den Wert der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g [95% KI]: 0,547 [0,194; 0,898]).

*Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)*

Obwohl der SF-36 als generischer Fragebogen im Allgemeinen kein allzu sensitives Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt, zeigen sich jedoch bei der Untersuchung der Körperlichen und Psychischen Summenskalen als auch der einzelnen Domänen mehrfach statistisch signifikante Vorteile bei der Behandlung von Patienten mit Inotersen im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus ist die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit" für die Woche 65 (Differenz LS Mean [95% KI]: 4,93 [2,69; 7,17], p < 0,001) klinisch relevant (Hedges' g [95% KI]: 0,786 [0,424; 1,145]). In der Responderanalyse ergaben sich bis auf einen statistisch signifikanten Vorteil für Inotersen bei der Responderanalyse der Psychischen Summenskala (MCS) mit einer MID von ≥ 3 in Woche 35 (ARD [95% KI]: 14,37% [1,00%; 27,75%], p = 0,049) keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der SF-36 ergänzt so insgesamt die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens Norfolk-QoL-DN.

***Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Bei der Beurteilung der Veränderung in Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten, welche als schwerwiegende Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten eingestuft werden, zeigt sich ein geringer Zusatznutzen anhand des C-SSRS-Fragebogens. Ebenso wird für die SF-36-

Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in einzelnen Domänen und Responderanalysen des SF-36-Fragebogens sowie in dem Gesamtwert und einzelnen Domänen des Norfolk QoL-DN-Fragebogens und somit ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Die Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Tabelle 4-1 aufgelistet.

***Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Sicherheit***

Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR beobachtet. Bei den unerwünschten Ereignissen, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, wurde ein signifikanter Nachteil für Inotersen festgestellt (RR [95% KI]: 2,03 [1,45; 2,84], $p < 0,001$). Allerdings waren insgesamt die meisten dieser unerwünschten Ereignisse als Unverträglichkeit einzuordnen und von leichter oder moderater Ausprägung. Betrachtet man die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, wurde kein Unterschied zwischen der Inotersen- und der Placebo-Behandlungsgruppe identifiziert. Insgesamt zeigten sich teils unausgeglichene Basiswerte der Patienten, wobei die Inotersen-Gruppe durchschnittlich schwerere Kardiomyopathien und einen höheren Grad an autonomen Neuropathien im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufwies. Diese Imbalance könnte auch in einem gewissen Ausmaß die höhere Anzahl an unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Inotersen-Gruppe erklären.

In der Inotersen-Gruppe war der Anteil an Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten, in statistisch signifikanter Weise höher als bei Patienten unter Placebo (RR [95% KI]: 4,29 [1,02; 18,02], $p = 0,047$). Neben den mit Inotersen in Verbindung stehenden Risiken einer Thrombozytopenie oder Erkrankungen der Niere waren für diese Therapieabbrüche aber auch unerwünschte Ereignisse verantwortlich, die mit dem natürlichen Verlauf einer hATTR-PN in Verbindung stehen.

Es wurden insgesamt 5 Todesfälle (4,5%) in der Studie NEURO-TTR berichtet, von denen jedoch nur einer als mit Inotersen in Zusammenhang stehend klassifiziert wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht festgestellt werden. Der mit Inotersen in Verbindung stehende Todesfall ist auf eine Thrombozytopenie und eine dadurch ausgelöste Hirnblutung zurückzuführen. Zu beachten ist, dass dieser Todesfall vor der Einführung eines häufigeren Monitorings für die Thrombozytenzahl aufgetreten ist. Die anderen 4 Todesfälle in der Inotersen-Gruppe waren hingegen durch die natürliche Krankheitsprogression und die mit einer hATTR-PN assoziierten Komplikationen begründet.

Alle in der Studie NEURO-TTR identifizierten unerwünschten Ereignisse, die dem *Adverse Event of Special Interest* (AESI) „Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem

Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen“ zugeordnet wurden, waren von leichter Ausprägung und es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Ein weiteres AESI ist die Thrombozytopenie, bei dem Patienten der Inotersen-Gruppe einen statistisch signifikanten Nachteil hatten (RR [95% KI]: 14,46 [2,01; 103,84], p = 0,008). Die meisten dieser Ereignisse wurden jedoch als leicht oder moderat eingestuft, nur 3 Patienten der Inotersen-Gruppe hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer Thrombozytopenie. Zusätzlich brachen insgesamt 3 Patienten der Inotersen-Gruppe die Behandlung vorzeitig aufgrund eines AESI einer Thrombozytopenie ab. Für das AESI „Beeinträchtigung der Niere“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR festgestellt.

Bei der Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse, die in der Studie NEURO-TTR auftraten, wurde nur für das *Other Adverse Event of Interest* (OAEI) „Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle“ sowie für das OAEI „Grippeähnliche Symptome“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotersen identifiziert. Dabei ist festzustellen, dass diese als Unverträglichkeiten eingeordneten OAEIs zu den bekannten Nebenwirkungen bei der subkutanen Applikation von Antisense-Oligonukleotiden (ASO) zählen, jedoch in der Regel von leichter Ausprägung waren. Der prozentuale Anteil der Inotersen-haltigen Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle oder grippeähnlichen Reaktionen führte, war mit 1,07% bzw. 0,21% sehr gering.

***Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Sicherheit***

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Inotersen wird als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 bewertet. Insgesamt konnte für die meisten Sicherheitsendpunkte keine Auswirkung durch die Therapie mit Inotersen festgestellt werden. Es zeigte sich eine nicht-quantifizierbare Auswirkung bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten. Dabei waren für Therapieabbrüche auch unerwünschte Ereignisse verantwortlich, die mit dem natürlichen Verlauf einer hATTR-PN in Verbindung stehen. Aufgrund dieser Tatsache und weil diese Ereignisse teilweise auch von leichter und moderater Natur waren, werden unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führten, als insgesamt nichtschwerwiegende Nebenwirkungen eingeordnet. Als wesentlicher Sicherheitsaspekt wurde neben einer Glomerulonephritis das Auftreten des AESI „Thrombozytopenie“ mit einer erheblichen Auswirkung festgestellt, diese unerwünschten Ereignisse können aber durch entsprechend regelmäßige Labortests effektiv detektiert werden und sind darüber hinaus im Wesentlichen durch ein Pausieren der Behandlung reversibel [7]. Die Fachinformation [1] sowie der von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigte Risk-Management-Plan [8, 9] enthalten entsprechende Handlungsanweisungen.

Die Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Sicherheit sind in Tabelle 4-2 aufgelistet.

### *Subgruppenanalysen*

Die dargestellten Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden nur deskriptiv und nicht konfirmatorisch betrachtet, da ein Großteil der Analysen *post-hoc* berechnet und nicht für multiples Testen adjustiert wurde. Vor dem Hintergrund dieser Limitationen konnten darüber hinaus endpunktübergreifend keine systematischen Effektmodifikationen festgestellt werden. Aus den Subgruppenanalysen wird in dem vorliegenden Dossier daher kein Zusatznutzen abgeleitet. Die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

### *Tabellarische Zusammenfassung der Einzelergebnisse*

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| **Endpunkt** [a] | **Inotersen vs. Placebo**<br>**Effektschätzer** [b] **[95% KI], p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzen** |
|---|---|---|
| **Morbidität** | | |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)*** | | |
| ***NIS-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -5,28 [-8,51; -2,04]<br>p = 0,002<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,506 [0,170; 0,841] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -13,25 [-17,65; -8,85]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,968 [0,603; 1,331] | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***NIS – Muscle Weakness*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -8,59 [-11,92; -5,26]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,879 [0,517; 1,239] | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***NIS – Reflexes*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,19 [-2,32; -0,05]<br>p = 0,040<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,356 [0,008; 0,703] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NIS – Sensation – Index Finger*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,14 [-1,98; -0,31]<br>p = 0,008<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,454 [0,119; 0,787] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,80 [-2,68; -0,93]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,666 [0,311; 1,019] | **Geringer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|
| ***NIS – Sensation – Great Toe*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,08 [-1,88; -0,27]<br>p = 0,009<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,471 [0,121; 0,820] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NIS – Sensation*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,64 [-2,84; -0,45]<br>p = 0,007<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,437 [0,103; 0,771] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,97 [-4,30; -1,63]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,717 [0,360; 1,071] | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***NIS-LL-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,51 [-4,30; -0,72]<br>p = 0,006<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,441 [0,107; 0,775] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,92 [-9,36; -4,47]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,981 [0,615; 1,344] | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***NIS-LL – Muscle Weakness*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,45 [-2,89; -0,01]<br>p = 0,049<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,314 [-0,019; 0,646] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -5,01 [-7,04; -2,98]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,861 [0,500; 1,220] | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***NIS-LL – Reflexes*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,51 [-0,90; -0,11]<br>p = 0,013<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,467 [0,132; 0,801] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,61 [-1,06; -0,17]<br>p = 0,007<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,538 [0,186; 0,888] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NIS-LL – Sensation*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,08 [-1,88; -0,27]<br>p = 0,009<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,471 [0,121; 0,820] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

| **Endpunkt** [a] | **Inotersen vs. Placebo**<br>**Effektschätzer** [b] **[95% KI], p-Wert** | | **Ausmaß des Zusatznutzen** |
|---|---|---|---|
| ***Responderanalyse NIS-LL-Gesamtwert*** | MID ≤ 2 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,37 [1,38; 4,07]<br>p = 0,002 | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des modified +7 (m+7)*** | | | |
| ***+7-Gesamtwert*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,05 [-1,89; -0,21]<br>p = 0,015<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,435 [0,085; 0,783] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***+7 – Nerve Conduction*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,88 [-1,50; -0,26]<br>p = 0,006<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,510 [0,158; 0,859] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***m+7-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,55 [-6,85; -0,25]<br>p = 0,035<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,361 [0,026; 0,696] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,49 [-10,32; -2,66]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,586 [0,233; 0,937] | | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***m+7 – Nerve Conduction*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,53 [-0,99; -0,07]<br>p = 0,025<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,409 [0,060; 0,757] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***m+7 – Heat-Pain Sensation*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,98 [-3,95; 0,00]<br>p = 0,050<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,351 [0,016; 0,685] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,54 [-5,67; -1,42]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,518 [0,166; 0,867] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)*** | | | |
| ***NIS+7-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -5,86 [-9,11; -2,62]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,566 [0,229; 0,902] | | **Geringer Zusatznutzen** |

| **Endpunkt** [a] | **Inotersen vs. Placebo**<br>**Effektschätzer** [b] **[95% KI], p-Wert** | | **Ausmaß des Zusatznutzen** |
|---|---|---|---|
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -14,50 [-19,03; -9,96]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 1,040 [0,672; 1,405] | | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***mNIS+7-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -8,69 [-13,49; -3,90]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,579 [0,240; 0,917] | | **Geringer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -19,73 [-26,43; -13,03]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 1,020 [0,653; 1,384] | | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert*** | MID ≤ 4 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,54 [1,07; 2,23]<br>p = 0,021 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,95 [1,12; 3,40]<br>p = 0,019 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 6 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,40 [1,03; 1,92]<br>p = 0,034 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,00 [1,25; 3,22]<br>p = 0,004 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 8 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,43 [1,06; 1,93]<br>p = 0,019 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,90 [1,23; 2,94]<br>p = 0,004 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 10 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,85 [1,23; 2,76]<br>p = 0,003 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 15 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,56 [1,12; 2,16]<br>p = 0,008 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 20 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,41 [1,07; 1,86]<br>p = 0,015 | **Geringer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|---|
| | MID ≤ 30 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,28 [1,02; 1,61]<br>p = 0,031 | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert*** | MID ≤ 0 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,83 [1,10; 3,03]<br>p = 0,019 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 2 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,83 [1,18; 2,85]<br>p = 0,007 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,02 [1,13; 3,64]<br>p = 0,018 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 4 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,73 [1,15; 2,60]<br>p = 0,008 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,01 [1,19; 3,40]<br>p = 0,009 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 6 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,52 [1,07; 2,18]<br>p = 0,020 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,15 [1,31; 3,52]<br>p = 0,002 | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 8 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,47 [1,05; 2,05]<br>p = 0,023 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,04 [1,27; 3,28]<br>p = 0,003 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 10 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,34 [1,00; 1,80]<br>p = 0,048 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,90 [1,23; 2,94]<br>p = 0,004 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 15 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,38 [1,08; 1,75]<br>p = 0,009 | **Geringer Zusatznutzen** |

| **Endpunkt** [a] | **Inotersen vs. Placebo**<br>**Effektschätzer** [b] **[95% KI], p-Wert** | | **Ausmaß des Zusatznutzen** |
|---|---|---|---|
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,83 [1,26; 2,65]<br>p = 0,001 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 20 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,72 [1,23; 2,39]<br>p = 0,001 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 30 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,48 [1,13; 1,95]<br>p = 0,005 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC)*** | | | |
| ***NSC-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,28 [-5,70; -0,86]<br>p = 0,008<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,451 [0,116; 0,785] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,33 [-9,12; -3,55]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,796 [0,437; 1,152] | | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***NSC – Muscle Weakness*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,07 [-4,43; -1,72]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,866 [0,504; 1,224] | | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***NSC – Sensory-Gesamtwert*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,90 [-3,21; -0,59]<br>p = 0,005<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,459 [0,109; 0,808] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NSC – Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,88 [-2,95; -0,81]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,518 [0,167; 0,868] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NSC – Autonomic-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,03 [-1,90; -0,15]<br>p = 0,022<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,437 [0,102; 0,770] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,36 [-2,36; -0,36]<br>p = 0,008<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,445 [0,095; 0,794] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|
| ***NSC – Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,91 [-1,61; -0,22]<br>p = 0,010<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,428 [0,094; 0,761] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,85 [-1,58; -0,13]<br>p = 0,022<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,363 [0,015; 0,710] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| ***Veränderung der Lebensqualität anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*** | | |
| ***C-SSRS – Gruppenvergleich der Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert*** | RR [95% KI]: 0,38 [0,15; 0,93]<br>p = 0,035 | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)*** | | |
| ***Norfolk QoL-DN-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,14 [-11,77; -0,52]<br>p = 0,032<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,325 [-0,007; 0,655] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -11,68 [-18,29; -5,06]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,547 [0,194; 0,898] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Norfolk QoL-DN – Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,99 [-7,25; -0,74]<br>p = 0,017<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,349 [0,017; 0,680] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,33 [-10,03; -2,62]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,523 [0,171; 0,874] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Norfolk QoL-DN – Symptoms*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,80 [-4,47; -1,13]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,521 [0,168; 0,871] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Norfolk QoL-DN – Activities of Daily Living*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,10 [-3,34; -0,85]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,515 [0,163; 0,866] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|
| ***Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)*** | | |
| ***SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,59 [1,07; 6,12]<br>p = 0,006<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,543 [0,188; 0,896] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,16 [0,57; 5,76]<br>p = 0,017<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,390 [0,057; 0,721] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 4,93 [2,69; 7,17]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,786 [0,424; 1,145] | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Körperliche Rollenfunktion*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 2,92 [0,12; 5,71]<br>p = 0,041<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,337 [0,006; 0,668] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 4,38 [1,51; 7,26]<br>p = 0,003<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,515 [0,160; 0,867] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Emotionale Rollenfunktion*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 4,60 [1,13; 8,07]<br>p = 0,010<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,412 [0,060; 0,763] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 2,81 [0,53; 5,09]<br>p = 0,016<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,404 [0,071; 0,735] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,08 [0,36; 5,80]<br>p = 0,027<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,363 [0,031; 0,694] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,12 [0,11; 6,14]<br>p = 0,042<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,350 [-0,001; 0,700] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Körperliche Schmerzen*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,52 [0,67; 6,37]<br>p = 0,016<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,433 [0,080; 0,785] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|---|
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 5,37 [1,00; 9,73]<br>p = 0,016<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,404 [0,071; 0,735] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Responderanalyse SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)*** | MID ≥ 3 | Woche 35:<br>OR [95% KI]: 2,15 [1,00; 4,65]<br>p = 0,051<br>RR [95% KI]: 1,77 [0,97; 3,22]<br>p = 0,061<br>ARD [95% KI]: 14,37% [1,00%; 27,75%]<br>p = 0,049 | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

a: Es werden ausschließlich Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.

b: Je nach Angabe Differenz LSM, RR, OR oder ARD. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges‘ g [95% KI]. Die hier dargestellten Ergebnisse entstammen der primären Analyse (*Mixed Effects Model with Repeated Measures*, MMRM), die durch verschiedene Sensitivitätsanalysen inklusive der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*) untermauert werden.

LSM: *Least Square Mean*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARD: Absolute Risikodifferenz; MID: *Minimal Important Difference*

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte

| Endpunkt | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [95% KI], p-Wert | Auswirkung |
|---|---|---|
| **Sicherheit** | | |
| ***Unerwünschte Ereignisse*** | Placebo: n = 60 (100,0%)<br>Inotersen: n = 111 (99,1%)<br>RR [95% KI]: 0,99 [0,97; 1,01]<br>p = 0,317 | **Keine Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen*** | Placebo: n = 23 (38,3%)<br>Inotersen: n = 87 (77,7%)<br>RR [95% KI]: 2,03 [1,45; 2,84]<br>p < 0,001 | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Schwere unerwünschte Ereignisse*** | Placebo: n = 13 (21,7%)<br>Inotersen: n = 31 (27,7%)<br>RR [95% KI]: 1,28 [0,72; 2,25]<br>p = 0,397 | **Keine Auswirkung** |
| ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*** | Placebo: n = 13 (21,7%)<br>Inotersen: n = 36 (32,1%)<br>RR [95% KI]: 1,48 [0,85; 2,57]<br>p = 0,161 | **Keine Auswirkung** |

| Endpunkt | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [95% KI], p-Wert | Auswirkung |
|---|---|---|
| ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 8 (7,1%)<br>RR [95% KI]: 4,29 [0,55; 33,46]<br>p = 0,165 | **Keine Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*** | Placebo: n = 2 (3,3%)<br>Inotersen: n = 16 (14,3%)<br>RR [95% KI]: 4,29 [1,02; 18,02]<br>p = 0,047 | **Nicht-quantifizierbare Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten*** | Placebo: n = 0 (0,0%)<br>Inotersen: n = 5 (4,5%)<br>RR [95% KI]: N/A [N/A; N/A]<br>p = N/A | **Keine Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und mit der Studienmedikation in Verbindung stehen*** | Placebo: n = 0 (0,0%)<br>Inotersen: n = 1 (0,9%)<br>RR [95% KI]: N/A [N/A; N/A]<br>p = N/A | **Keine Auswirkung** |
| ***Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (AESI)*** | Placebo: n = 12 (20,0%)<br>Inotersen: n = 23 (20,5%)<br>RR [95% KI]: 1,03 [0,55; 1,92]<br>p = 0,934 | **Keine Auswirkung** |
| ***Thrombozytopenie (AESI)*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 27 (24,1%)<br>RR [95% KI]: 14,46 [2,01; 103,84]<br>p = 0,008 | **Erhebliche Auswirkung** |
| ***Beeinträchtigung der Niere (AESI)*** | Placebo: n = 6 (10,0%)<br>Inotersen: n = 23 (20,5%)<br>RR [95% KI]: 2,05 [0,88; 4,77]<br>p = 0,094 | **Keine Auswirkung** |
| ***Abnorme Koagulation (OAEI)*** | Placebo: n = 0 (0,0%)<br>Inotersen: n = 0 (0,0%)<br>ARD [95% KI]: N/A [N/A; N/A] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Abnorme Leberfunktion (OAEI)*** | Placebo: n = 4 (6,7%)<br>Inotersen: n = 14 (12,5%)<br>ARD [95% KI]: 5,8 [-3,0; 14,6] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (OAEI)*** | Placebo: n = 7 (11,7%)<br>Inotersen: n = 57 (50,9%)<br>ARD [95% KI]: 39,2 [26,9; 51,5] | **Ergänzend dargestellt** |

| Endpunkt | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [95% KI], p-Wert | Auswirkung |
|---|---|---|
| ***Grippeähnliche Symptome (OAEI)*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 18 (16,1%)<br>ARD [95% KI]: 14,4 [6,9; 21,9] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Erkrankungen des zentralen Nervensystems (OAEI)*** | Placebo: n = 32 (53,3%)<br>Inotersen: n = 66 (58,9%)<br>ARD [95% KI]: 5,6 [-10,0; 21,2] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Hämorrhagie (OAEI)*** | Placebo: n = 20 (33,3%)<br>Inotersen: n = 40 (35,7%)<br>ARD [95% KI]: 2,4 [-12,5; 17,2] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Mögliche Komplementaktivierung (OAEI)*** | Placebo: n = 16 (26,7%)<br>Inotersen: n = 32 (28,6%)<br>ARD [95% KI]: 1,9 [-12,1; 15,9] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Reduziertes Thyroxin (OAEI)*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 3 (2,7%)<br>ARD [95% KI]: 1,0 [-3,4; 5,4] | **Ergänzend dargestellt** |

RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; N/A: *Not Applicable*; ARD: Absolute Risikodifferenz; AESI: *Adverse Event of Special Interest*; OAEI: *Other Adverse Event of Interest*

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik sowie des tödlichen Verlaufs der hATTR-PN und der Limitationen vorhandener Therapien besteht ein hoher medizinscher Bedarf für die Behandlung dieser seltenen systemischen und genetisch bedingten Erkrankung. Gerade für Patienten nach dem Krankheitsstadium 1 gab es bisher keine Behandlungsalternativen.

Bei dem in diesem Dossier bewerteten Arzneimittel Inotersen (Tegsedi®) handelt es sich um eine wirksame Therapie, die klinisch relevante Verbesserungen bei hATTR-PN-Patienten der Stadien 1 und 2 auf Ebene patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Morbidität mit erheblichem Zusatznutzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit geringem Zusatznutzen zeigt. Die Bedeutung von Inotersen bei der Versorgung betroffener Patienten spiegelt sich in der Erteilung einer *orphan designation* wider.

Gemäß § 5 Absatz 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV sowie insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Dementsprechend basiert der erhebliche Zusatznutzen von Inotersen in der Dimension Morbidität auf den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Veränderung der schwerwiegenden polyneuropathischen Symptome. Hier konnte für den NIS-LL-Gesamtwert bei der Responderanalyse mit einer MID von ≤ 2 sowie für den mNIS+7-Gesamtwert bei der Responderanalyse mit einer MID von ≤ 6 ein erheblicher

Zusatznutzen festgestellt werden. Der NIS-LL wurde bereits in einem früheren Verfahren [10] anerkannt, der mNIS+7 ist ebenfalls für die Beurteilung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR geeignet und zeigt eine hohe Korrelation mit anderen Erkrankungs- und Gesundheitswerten wie beispielsweise dem Norfolk QoL-DN-Fragebogen [11]. Bestätigt wird dieser erhebliche Vorteil einer Behandlung mit Inotersen durch beträchtliche und geringe Vorteile in den in diesem Dossier dargestellten Instrumenten zur Beurteilung der polyneuropathischen Symptome (NIS, NIS-LL, m+7, NIS+7, mNIS+7, NSC).

In der Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bei der Behandlung mit Inotersen für Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2. Der geringe Zusatznutzen von Inotersen in dieser Dimension basiert maßgeblich auf dem gezeigten geringen Zusatznutzen des C-SSRS-Fragebogens als auch der Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des generischen SF-36-Fragebogens sowie auf den nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für einzelne Domänen und Responderanalysen dieses Messinstrumentes und des krankheitsspezifischen Norfolk QoL-DN-Fragebogens, welcher für Patienten mit einer hATTR-PN validiert und in der Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin anerkannt wurde [12, 13].

Insgesamt weist Inotersen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die zentralen Sicherheitsaspekte sind im Wesentlichen reversibel [7] und können durch die Implementierung des von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans [8, 9] kontrolliert werden.

Die Ergebnisse aus der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE unterstreichen die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Inotersen. In Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der seltenen systemischen und tödlich verlaufenden hATTR-PN begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung.

Auf Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Daten konnte für Inotersen (Tegsedi®) ein erheblicher Zusatznutzen für die Dimension Morbidität sowie ein geringer Zusatznutzen für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgezeigt werden. Für die Mortalität, die im Rahmen der Sicherheit erhoben wurde, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Der mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Todesfall trat bereits vor der Einführung eines strikteren Monitorings auf. Für die Dimension Sicherheit ergeben sich für zwei Endpunkte Nachteile bei der Behandlung mit Inotersen, die betreffenden unerwünschten Ereignisse sind jedoch im Wesentlichen reversibel [7] und können durch die Implementierung des von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans [8, 9] kontrolliert werden. Insgesamt ist so schon zu dem jetzigen Zeitpunkt eine sichere Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Inotersen (Tegsedi®) im Anwendungsgebiet hATTR-PN möglich, die positiven Effekte des zu bewertenden Arzneimittels bei der Behandlung von Patienten mit dieser systemischen und tödlich verlaufenden Erkrankung überwiegen deutlich. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Inotersen (Tegsedi®) für Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 insgesamt als **erheblicher Zusatznutzen** bewertet.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Inotersen (Tegsedi®) ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) zugelassen [1]. Bei Inotersen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Gemäß dem 5. Kapitel § 12 der VerfO des G-BA ist für ein solches Arzneimittel lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Die dem Dossier zugrundeliegende Fragestellung lautet: Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotersen bei erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, die in RCT-Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erhoben wurden?

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist daher die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotersen für erwachsene Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 gegenüber Placebo als Studienkomparator der pivotalen RCT-Studie NEURO-TTR. Darüber hinaus

werden ergänzend zu den Ergebnissen der RCT-Studie die Langzeitdaten der *Open Label Extension* (OLE)-Studie NEURO-TTR OLE dargestellt. Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin werden dabei folgende Komponenten für die oben gegebene Fragestellung näher definiert: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studiendesign.

**Patientenpopulation**

Gemäß der Fachinformation für Inotersen (Tegsedi®) umfasst die Patientenpopulation erwachsene Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 [1].

**Intervention**

Bei Inotersen handelt es sich um ein einmal wöchentlich, subkutan verabreichtes Arzneimittel mit einer Wirkstärke von 284 mg Inotersen (300 mg Inotersen-Natrium) in einer Fertigspritze mit einem Volumen von 1,5 mL. Ein reduziertes Dosierungsintervall oder eine Unterbrechung der Anwendung ist für Patienten angezeigt, deren Thrombozyten auf unter 100.000/mm³ ($100 \times 10^9$/L) bzw. unter 75.000/mm³ ($75 \times 10^9$/L) fallen [1].

**Vergleichstherapie**

Die Nutzenbewertung von Inotersen erfolgt gegenüber der in der pivotalen Studie NEURO-TTR verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo. Die Studie NEURO-TTR ist eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie, bei der die Patienten der Fachinformation entsprechend begleitend zur Studienmedikation 3000 IE Vitamin A pro Tag einnahmen und in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt wurden. Ergänzend werden in diesem Dossier die Langzeitergebnisse der supportiven Studie NEURO-TTR OLE dargestellt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie, welche als Anschlussstudie an die Studie NEURO-TTR konzipiert wurde.

**Endpunkte**

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotersen werden gemäß Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA patientenrelevante Endpunkte herangezogen, die sich auf die „Verlängerung des Überlebens“ (Mortalität), die „Verbesserung des Gesundheitszustands“ und die „Verkürzung der Krankheitsdauer“ (Morbidität), die „Verbesserung der Lebensqualität“ (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie die „Verringerung von Nebenwirkungen“ (Sicherheit) beziehen. Nachfolgend sind die zur Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte aufgelistet, eine detaillierte Beschreibung findet sich in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.

- Mortalität:
  - Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheit erhoben.
- Morbidität:
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)

- Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)
- Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)
- Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes
- Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)
  - Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens
  - Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)
- Sicherheit:
  - Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)

**Studiendesign**

Die Nutzenbewertung von Inotersen basiert auf der pivotalen Studie NEURO-TTR, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, zweiarmigen, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign mit einer Behandlungsdauer von 65 Wochen. Ergänzend werden auch die Ergebnisse der supportiven Studie NEURO-TTR OLE dargestellt, wobei es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie handelt, welche als Anschlussstudie der Studie NEURO-TTR konzipiert wurde. Da die hATTR-PN eine chronische Erkrankung ist, sollte die Behandlungsdauer in den Studien mindestens 24 Wochen betragen.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Das vorliegende Dossier dient der Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Orphan Drugs Inotersen für erwachsene Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 auf Basis der pivotalen RCT-Studie NEURO-TTR. Unterstützend wird die Langzeitstudie NEURO-TTR OLE dargestellt. Zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools wurde den Vorgaben des G-BA entsprechend zusätzlich eine bibliographische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) sowie eine ergänzende Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3) durchgeführt. Dazu wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angewandt:

**Patientenpopulation**

Die zu bewertende Patientenpopulation umfasst gemäß der Fachinformation für Inotersen (Tegsedi®) erwachsene Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 [1].

**Intervention**

Die Suche nach Studien basiert auf der Prüfintervention Inotersen.

**Endpunkte**

Die Nutzenbewertung von Inotersen erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte, und Studien müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aufweisen. Dazu zählen insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten Endpunkte.

**Studiendesign**

Abgesehen von einem randomisierten und kontrollierten Design sollte die Behandlungsdauer in den Studien mindestens 24 Wochen betragen, da es sich bei der hATTR-PN um eine chronische Erkrankung handelt.

**Weitere Einschlusskriterien**

Eingeschlossen werden Volltextpublikationen und Studienberichte in deutscher und englischer Sprache. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen werden ausgeschlossen.

**Ein- und Ausschlusskriterien für RCT-Studien**

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT-Studien, die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt sind, findet sich in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCT-Studien mit Inotersen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2

| | | |
|---|---|---|
| **E1** | **Patientenpopulation** | Erwachsene Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 |
| **E2** | **Intervention** | Prüfintervention Inotersen |
| **E3** | **Endpunkte** | Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt wie in Abschnitt 4.2.1 bzw. Tabelle 4-5 dargestellt |
| **E4** | **Studiendesign** | Randomisierte und kontrollierte Studie<br>Behandlungsdauer in den Studien von mindestens 24 Wochen |
| **E5** | **Publikationstyp** | Veröffentlichung einer Volltextpublikation oder eines Studienberichts in deutscher oder englischer Sprache |

Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für RCT-Studien mit Inotersen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2

| | | |
|---|---|---|
| **A1** | **Patientenpopulation** | Patientenpopulation keine erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 |
| **A2** | **Intervention** | Prüfintervention nicht Inotersen |
| **A3** | **Endpunkte** | Keine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte |
| **A4** | **Studiendesign** | Keine randomisierte und kontrollierte Studie<br>Behandlungsdauer in den Studien von weniger als 24 Wochen |
| **A5** | **Publikationstyp** | Keine Volltextpublikation<br>Publikationstyp ist Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag, Survey, Review-Artikel, Editorial, Comment, Erratum, Note, News<br>Publikation liegt nicht in deutscher oder englischer Sprache vor |
| **A6** | **Art der Information** | Zusätzliche Publikation einer bereits eingeschlossenen Studie ohne weitere relevante Informationen |

Eingeschlossen wurden alle RCT-Studien, die alle Einschlusskriterien, jedoch keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit Inotersen als Prüfintervention im Anwendungsgebiet hATTR-PN durchgeführt.

Diese Recherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank am 12.07.2018. Die hierzu verwendeten Suchstrategien und

Suchbegriffe sind in Anhang 4-A für jede dieser Datenbanken im Detail beschrieben. Dabei wurde eine Suche nach der Prüfintervention Inotersen inklusive verschiedener alternativer Wirkstoff- und Produktnamen sowie deren Abwandlungen verwendet. Eine Jahreseinschränkung wurde nicht vorgenommen, berücksichtigt wurden Treffer in deutscher oder englischer Sprache.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

In Ergänzung zur bibliographischen Literaturrecherche wurde eine Suche in verschiedenen Studienregistern durchgeführt. Ziel dieser Suche war die Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen sowie derzeit noch laufenden Studien, die zum Nachweis des Zusatznutzen von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN herangezogen werden können.

Diese Recherche wurde am 13.07.2018 durchgeführt und erfolgte den Vorgaben des G-BA entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP). Die hierzu verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-B für jede dieser Datenbanken im Detail beschrieben. Dabei wurde eine Suche nach der Prüfintervention Inotersen inklusive verschiedener alternativer Wirkstoff- und Produktnamen sowie deren Abwandlungen verwendet. Eine Jahreseinschränkung wurde nicht vorgenommen, berücksichtigt wurden Treffer in deutscher oder englischer Sprache.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Auswahl geeigneter Studien aus den in den medizinischen Datenbanken und Studienregistern identifizierten Treffern wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dazu wurden nach der Entfernung von Dubletten die in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in einem zweistufigen Verfahren angewandt. Zuerst wurden Treffer anhand des Titels bzw. des Abstracts gesichtet, in einem zweiten Schritt wurde gegebenenfalls der verbliebene Studienpool anhand der Volltexte bewertet. Im Falle von abweichenden Beurteilungen war ein abschließendes Konsensverfahren durch beide Personen, gegebenenfalls auch unter Beteiligung einer dritten Person, vorgesehen.

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Nutzenbewertung von Inotersen wurde die pivotale RCT-Studie NEURO-TTR dargestellt. Ergänzend wurde in diesem Dossier außerdem die Studie NEURO-TTR OLE beschrieben. Die Studie NEURO-TTR ist eine doppelblinde, randomisierte,

placebokontrollierte, zweiarmige, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Diese Studie entspricht daher der Evidenzstufe I b und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien. Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Daher hat diese Studie eine niedrige Evidenzstufe, die Darstellung der Ergebnisse aus dieser Langzeitstudie erlaubt jedoch eine Aussage über die Langzeitwirkung und -sicherheit von Inotersen.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde nicht von der oben vorgegebenen Methodik abgewichen. Die Bewertung erfolgte dabei auf Studien- und im Anschluss auf Endpunktebene. Die Ergebnisse dieser Bewertungen sind in den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 dargestellt und darüber hinaus in Anhang 4-F dokumentiert.

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und im dazugehörigen Anhang 4-E abgebildet. Dabei folgt die Darstellung für die RCT-Studie NEURO-TTR den Anforderungen des CONSORT-Statements. Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie, hier erfolgte die Darstellung anhand des TREND-Statements.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die Nutzenbewertung von Inotersen basiert auf der die Zulassung begründenden pivotalen Studie NEURO-TTR, ergänzend werden in diesem Dossier Ergebnisse aus der supportiven Studie NEURO-TTR OLE dargestellt. Im Folgenden werden die Patientencharakteristika dieser Studien und daran anschließend die Patientenrelevanz und Validität einzelner Endpunkte beschrieben.

**Patientencharakteristika**

Die Studienpopulation der Studie NEURO-TTR wurde anhand der Charakteristika Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Region, Körpergewicht und Randomisierung nach *Interactive Voice/Web-Response System* (IXRS)- bzw. *electronic Case Report Form (*eCRF)-Stratum beschrieben (Tabelle 4-14). Zusätzlich wurden verschiedene Aspekte der Krankengeschichte, die Verteilung der verschiedenen Mutationen des für Transthyretin (TTR) codierenden Gens in der Studienpopulation und die Basiswerte für einige der erhobenen Endpunkte dargestellt (Tabelle 4-15).

Die Studienpopulation der Studie NEURO-TTR OLE wurde anhand der folgenden Charakteristika beschrieben: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Region, Körpergewicht und Randomisierung in der Studie NEURO-TTR nach IXRS- bzw. eCRF-Stratum (Tabelle 4-14). Zusätzlich wurden verschiedene Aspekte der Krankengeschichte, die Verteilung der verschiedenen TTR-Genmutationen in der Studienpopulation und die Basiswerte für einige der erhobenen Endpunkte dargestellt (Tabelle 4-15).

Allgemein wiesen die Patienten in den Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE gemäß den Einschlusskriterien folgende Merkmale auf:

- die Diagnose einer hATTR-PN der Stadien 1 und 2 durch Dokumentation der folgenden Merkmale: NIS Gesamtwert von ≥ 10 und ≤ 130, durch Genotypisierung nachgewiesene *TTR*-Variante und durch eine Biopsie nachgewiesene Amyloid-Ablagerung.

- Studienteilnehmer in Deutschland, Portugal und Argentinien mussten außerdem folgende Kriterien aufweisen: Therapieversagen von Tafamidis, Unverträglichkeit gegenüber der Behandlung mit Tafamidis oder nicht geeignet für eine Therapie mit Tafamidis.

**Patientenrelevante Endpunkte**

Die Nutzenbewertung von Inotersen erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (Tabelle 4-5). Die Mortalität stellte in keiner Studie einen separaten Endpunkt dar, wurde aber im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zur Nutzenbewertung von Inotersen

| Endpunktdimension | Bezeichnung des Endpunktes | NEURO-TTR | NEURO-TTR OLE [a] |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | - [b] | - [b] |
| **Morbidität** | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des N*europathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) | ✓ | ✓[c] |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7) | ✓ | - [d] |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) | ✓ | ✓[e] |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes | ✓ | ✓ |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC) | ✓ | - |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) | ✓ | - |
| | Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN) | ✓ | ✓ |
| | Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) | ✓ | ✓ |

| Endpunktdimension | Bezeichnung des Endpunktes | NEURO-TTR | NEURO-TTR OLE [a] |
|---|---|---|---|
| **Sicherheit** | Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse) | ✓ | ✓ |

a: Die Studie NEURO-TTR OLE wird ergänzend in diesem Dossier dargestellt.
b: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.
c: In der Studie NEURO-TTR OLE wurde ausschließlich der NIS-Gesamtwert erhoben.
d: In der Studie NEURO-TTR OLE wurden diese Endpunkte nicht separat dargestellt.
e: In der Studie NEURO-TTR OLE wurde ausschließlich der mNIS+7-Gesamtwert erhoben.

Im Folgenden werden Patientenrelevanz und Validität der in diesem Dossier dargestellten Endpunkte beschrieben.

***Morbidität***

*Patientenrelevanz der Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand verschiedener Instrumente*

Zu den Hauptsymptomen bei Patienten mit einer hATTR zählen die polyneuropathischen Symptome, welche durch krankheitsbedingte Amyloid-Ablagerungen verursacht werden. Durch diese Ablagerungen kommt es zu schwerwiegenden Zellschädigungen und so zu der Entwicklung von motorischen, sensorischen und autonomen Neuropathien. Die Symptome der Polyneuropathie beginnen in der Regel in den unteren Extremitäten mit Taubheitsgefühlen und Schmerzen in den Füßen. Mit fortschreitendem Krankheitsstadium breiten sich die Symptome in die oberen Körperteile aus [2-4]. Die polyneuropathischen Symptome können als schwerwiegende Symptome eingestuft werden und haben eine hohe Patientenrelevanz.

In der in diesem Dossier dargestellten Studie NEURO-TTR wurden die polyneuropathischen Symptome anhand verschiedener Instrumente bestimmt und eingestuft. Wie bereits beschrieben handelt es sich bei der hATTR-PN um eine seltene Erkrankung, daher stehen nur wenige krankheitsspezifische Instrumente zur Erhebung polyneuropathischer Symptome zur Verfügung, welche speziell für diese Zielpopulation entwickelt wurden (mNIS+7, m+7, PND). Daher werden hauptsächlich Fragebögen genutzt, welche unter anderem zur Bestimmung der diabetischen Polyneuropathie (DPN) herangezogen werden (NIS, NIS-LL, +7, NIS+7, NSC). Aufgrund der vergleichbaren motorischen und sensorischen Veränderungen in den Neuropathien in beiden Anwendungsgebieten sind die oben aufgeführten Instrumente zur Beurteilung der polyneuropathischen Symptome für die

Patientenpopulation mit einer hATTR-PN geeignet. Dementsprechend wurde in dem bereits abgeschlossenen Verfahren zu Tafamidis-Meglumin der Endpunkt „Neurologische Einschränkungen“ gemessen anhand der NIS-LL-Skala vom G-BA für die Population der Patienten mit einer hATTR-PN als patientenrelevant anerkannt [10, 13].

Im Folgenden wird auf die Operationalisierung und Validität der einzelnen Instrumente im Detail eingegangen.

*Operationalisierung / Validität des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)*

Der ***Neuropathy Impairment Score*** **(NIS)** wurde ursprünglich für die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, für Neuropathien, welche mit der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) assoziiert werden, sowie für die DPN entwickelt. Es handelt sich um einen quantitativen Krankheitswert, bei dem durch einen erfahrenen Neurologen das Ausmaß des Defizits in den Hirnnerven, der Muskelstärke, der Reflexe und des Empfindens im Zeigefinger sowie in der großen Zehe bestimmt wird [14]. Ursprünglich wurde der NIS unter dem Namen *Neurologic Disability Score* (NDS) entwickelt, später jedoch umbenannt [14]. Der NIS zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit sowie eine hohe Spezifität und Sensitivität zur Bestimmung der Krankheitsschwere und korreliert mit neurophysiologischen Messungen [14-16].

Der NIS ist eine körperliche Untersuchung des Patienten, die insgesamt 37 Beurteilungen einschließt. Diese Beurteilungen werden für die linke wie auch die rechte Körperhälfte durchgeführt. Der NIS gliedert sich in 5 Domänen: Hirnnerven (*Cranial Nerves*), Muskelschwäche (*Muscle Weakness*), Reflexe (*Reflexes*), Empfinden im Zeigefinger (*Sensation – Index Finger*) und Empfinden in der großen Zehe (*Sensation – Great Toe*). Für die Domänen Hirnnerven und Muskelschwäche wird der Patient anhand einer Skala von 0–4 (mit 8 Antwortmöglichkeiten: 0; 1; 2; 3; 3,25; 3,5; 3,75; 4) und bei den anderen 3 Domänen anhand einer Skala von 0–2 (mit 3 Antwortmöglichkeiten: 0; 1; 2) bewertet. Der NIS-Gesamtwert ist die Summe aller einzelnen Bewertungen und kann eine Zahl von 0 bis 244 annehmen [17].

Der ***Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs*** **(NIS-LL)** stellt eine Teilerhebung des NIS dar und bezieht sich ausschließlich auf die Beurteilung von Veränderungen in den motorischen und sensorischen Aktivitäten sowie der Reflexe in den unteren Extremitäten [18]. Der NIS-LL kann einen Gesamtwert von 0–88 annehmen, wobei ein Wert von 88 den vollständigen Verlust aller motorischen und sensorischen Aktivitäten sowie der Reflexaktivitäten in den unteren Extremitäten beschreibt [18]. Der NIS-LL ist ein valides und reliables Instrument zur Erfassung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-PN [19]. Dieser Einschätzung folgt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der G-BA mit seinem Entschluss zum Wirkstoff Tafamidis-Meglumin [10, 13].

Die kleinste wahrnehmbare Veränderung auf der NIS-Skala wurde im „*Consensus Report of the Peripheral Nerve Society“* in der DPN mit einer Veränderung um 2 Punkte beschrieben

[20]. Darüber hinaus wurde diese MID bereits in einem früheren Verfahren als patientenrelevant und aussagekräftig für die klinische Relevanz in dem Anwendungsgebiet hATTR-PN anerkannt [10, 13]. Somit wurde für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse aus der vorliegenden Zielpopulation ein Schwellenwert von 2 Punkten als geeignete MID für den NIS und den NIS-LL angesehen.

*Operationalisierung / Validität des +7 und des modified +7 (m+7)*

Der **+7** beinhaltet die Messung der Nervenleitung sowie der sensorischen und autonomen Funktion. Er ist vor allem ein Test der Large-Fiber-Neuropathien und setzt sich aus den folgenden 3 Domänen zusammen:

- Herzfrequenz unter tiefer Atmung (HRDB, *Heart Rate to Deep Breathing*),
- Vibrationserkennungsschwelle der großen Zehe (VDT, *Vibration Detection Threshold*)
- sowie 5 Eigenschaften der Nervenleitung gemessen in 3 Nerven der unteren Extremitäten.

  Zu diesen 5 Eigenschaften zählen:

  - Messung des Fibula-Nervs (peroneal):
    - Muskelaktionspotential (CMAP, *Compound Muscle Action Potential*)
    - Motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit (MNCV, *Motor Nerve Conduction Velocity*)
    - Distale Latenz der motorischen Nerven (MNDL, *Motor Nerve Distal Latency*)
  - Messung des Tibialis-Nervs (MNDL)
  - Messung des sensorischen Aktionspotentials des Nervus suralis (SNAP, *Sensory Nerve Action Potential*).

Die Werte für jede Komponente des +7 werden als „korrigierte“ standardnormalverteilte Zufallsvariable dargestellt. Dies erlaubt einen Vergleich und die Kombination von einzelnen Komponenten. Jede Komponente kann einen maximalen Wert von 3,72 annehmen, und der Gesamtwert des +7 ist die Summe aller Komponenten mit einem Maximalwert von 26,04 [11, 17].

Der ***modified* +7** ist eine Abwandlung des +7 und wurde dahingehend weiterentwickelt, dass er eine stärker quantifizierbare Messung des motorischen und sensorischen Verlusts, der typischerweise bei Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 und 2 auftritt, abbildet. Des Weiteren wurde durch die Modifikation des +7 die Sensitivität erhöht, mit der Änderungen bei fortschreitender Erkrankung besser erfasst werden können. Diese Modifikation umgeht den Deckeneffekt, den der *+7* bei Patienten im späteren Krankheitsstadium 1 zeigt [16]. Der m+7 bezieht sowohl Large-Fiber-Neuropathien als auch Small-Fiber-Neuropathien ein, testet mehr anatomische Bereiche und beinhaltet zusätzlich die Messung an einem Nerv der oberen Extremitäten (Nervus ulnaris). Zusammenfassend beinhalten diese Modifikationen also die

bei Patienten mit einer hATTR-PN typischerweise beobachteten Symptome der Polyneuropathie [16, 17]. Im m+7 wurde die VDT-Messung der großen Zehe ersetzt durch die Messung des Druck-Empfindens (*Touch-Pressure Sensation*) sowie des Hitzeschmerz-Empfindens (*Heat-Pain Sensation*) in bis zu 10 unterschiedlichen anatomischen Bereichen, welche eine Einschätzung über den Verlust des Empfindens über die gesamte Fläche des Körpers wiedergeben. Außerdem wurde der m+7 so modifiziert, dass die 5 Eigenschaften der Nervenleitung auch 2 der oberen Extremitäten enthalten. Der +7 wurde ursprünglich für die DPN entwickelt, bei Patienten mit einer hATTR-PN besteht dabei aber das Problem, dass für Patienten mit Fibula- und Tibialis-Nerv-CMAP-Amplituden von 0 die drei Domänen nicht bestimmt werden können. Die 5 Eigenschaften der Nervenleitung aus dem +7 liefern so eine zu limitierte Messung der Schwere der Polyneuropathie bei Patienten mit einer hATTR-PN, die modifizierten Eigenschaften der Nervenleitung des m+7 zeigen hingegen robustere Werte [16].

Zusammengefasst enthält der *m+7* die folgenden 4 Domänen:

- HRDB (gleichbleibend zum +7),
- Druck-Empfinden (*Touch-Pressure Sensation*),
- Hitzeschmerz-Empfinden (*Heat-Pain Sensation*)
- sowie 5 modifizierte Eigenschaften der Nervenleitung.

  Diese 5 Eigenschaften sind:

  - CMAP-Amplituden-Messung des Fibula-Nervs,
  - CMAP-Amplituden-Messung des Tibialis-Nervs,
  - Messung der CMAP-Amplituden und SNAP-Amplituden des Nervus ulnaris
  - Messung der SNAP-Amplitude des Nervus suralis

Der Gesamtwert des m+7 wird analog zum +7 ermittelt und liegt bei maximal 102,32, wobei die Domänen des Druck-Empfindens und Hitzeschmerz-Empfindens jeweils 40, die Domäne HRDB 3,72 und die 5 modifizierten Eigenschaften 18,6 Punkte beitragen können [17].

*Operationalisierung / Validität des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)*

Der **NIS+7** stellt eine Kombination aus dem NIS und dem +7-Test dar. Der Gesamtwert des NIS+7 ist die Summe aus dem Gesamtwert des NIS und des +7 und kann daher einen maximalen Wert von 270,04 (244 + 26,04) annehmen. Vorteilhaft bei der Kombination dieser Tests ist die Zusammenführung der durch einen Neurologen bewerteten Ergebnisse eines subjektiven Tests (NIS) mit einer objektiven und semi-objektiven Messung der autonomen und sensorischen Funktion (+7). Der NIS+7 wurde ursprünglich zur Erfassung der DPN angewendet.

In einer Studie zur Evaluierung des NIS+7 in der Zielpopulation der Patienten mit einer hATTR-PN konnte gezeigt werden, dass durch leichte Modifikationen des +7-Tests eine robustere und genauere Erfassung der polyneuropathischen Symptome bei diesen Patienten möglich ist [16]. Der **mNIS+7** stellt eine Kombination aus dem NIS und dem m+7-Test dar [11]. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Komponenten des mNIS+7 eine hohe Test-Retest-Reliabilität aufweisen und eine hohe Korrelation der klinischen Symptome mit dem neurologischen Testverfahren vorliegt. Der mNIS+7 ist zur Einschätzung von polyneuropathischen Symptomen geeignet und der Gesamtwert zeigt eine hohe Korrelation mit anderen Erkrankungs- und Gesundheitswerten wie beispielsweise dem Norfolk QoL-DN-Fragebogen, welcher bereits in Patienten mit einer hATTR-PN validiert wurde [11, 12].

Eine MID wurde für den NIS+7 und den mNIS+7 bisher noch nicht validiert. Der Schwellenwert von 2 Punkten wurde für den NIS+7 bereits in der Phase III-Studie von Diflunisal bei Patienten mit einer hATTR-PN angewendet [21]. Es kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der hohen Übereinstimmung des NIS und des mNIS+7 ein Schwellenwert von 2 auch für den mNIS+7 eine geeignete MID ist. Da es jedoch keine bisher publizierten Ergebnisse zur Validität einer MID gibt, wurde für die Beurteilung der klinischen Relevanz eine Responderanalyse anhand verschiedener Schwellenwerte ($\leq 0$, $\leq 2$, $\leq 4$, $\leq 6$, $\leq 8$, $\leq 10$, $\leq 15$, $\leq 20$ und $\leq 30$) durchgeführt. Diese Schwellenwerte waren für den co-primären Endpunkt mNIS+7 präspezifiziert.

*Operationalisierung / Validität des Polyneuropathy Disability (PND)-Wertes*

Der ***Polyneuropathy Disability*** **(PND)-**Wert gibt eine Einschätzung der Gehfähigkeit eines Patienten an und spiegelt so die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten wider. Die periphere Neuropathie eines Patienten wird dabei auf einer Skala von I–IV eingestuft und erlaubt eine Einteilung in 5 Krankheitsstadien [3, 22]:

- Stadium I: Sensorische Störungen in den Gliedmaßen ohne motorische Störung;
- Stadium II: Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig;
- Stadium IIIA: Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke;
- Stadium IIIB: Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken;
- Stadium IV: Rollstuhl notwendig oder bettlägerig.

Mit dieser Erfassung des Mobilitätsstatus der Patienten beschreibt der PND-Wert einen wichtigen Teilaspekt der Gesamtsymptomatik. Dieses häufig genutzte Instrument zur Einstufung der Mobilität von Patienten mit einer hATTR-PN wird seit vielen Jahren zur Klassifizierung der Erkrankung genutzt [3, 23].

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurden zwei Responsekriterien festgelegt, die Verbesserung um ein oder mehrere Stadien („Verbessert“ [< 0]) bzw. die Verbesserung um ein oder mehr Stadien oder das Verbleiben im gleichen Stadium („Verbessert oder Gleichbleibend“ [≤ 0]). Eine Verbesserung oder das Verbleiben in einem Stadium werden als eine für den Patienten wahrnehmbare Veränderung gewertet.

*Operationalisierung / Validität des Neuropathy Symptoms and Change (NSC) Score*

Der ***Neuropathy Symptoms and Change*** **(NSC)-**Test erfasst eine neurologische Untersuchung auf das Vorhandensein und die Schwere der neuropathischen Symptome eines Patienten sowie die Veränderung in den Symptomen verglichen mit einem früheren Erfassungszeitpunkt. Der Test beinhaltet 38 Fragen zur Bestimmung von Schwäche (*Muscle Weakness*; Frage 1–19) sowie sensorischen (*Sensory*; Frage 20–29) und autonomen (*Autonomic*; Frage 30–38) Symptomen. Dabei können die Domänen der sensorischen und autonomen Symptome noch in die Domänen „Sensorische Symptome – Hypo / Verlust des Empfindens" (*Sensory – Hypo / Loss of Sensation*) und „Sensorische Symptome – Parästhesie / Überempfindlichkeit" (*Sensory – Paresthesia / Hyper Sensation*) sowie „Autonome Symptome – Gastrointestinal / Harninkontinenz" (*Autonomic – Gastrointestinal (GI) und Urinary Incontinence*) und „Autonome Symptome – Nicht-Gastrointestinal / Nicht-Harninkontinenz" (*Autonomic – Other than Gastrointestinal (GI) und Urinary Incontinence*) unterteilt werden. Bei diesem Test bestimmt ein Neurologe, ob ein Symptom vorhanden ist (ja / nein) und den Schweregrad des Symptoms (leicht [+1], moderat [+2], stark [+3]). Der Gesamtwert des NSC wird bestimmt durch die Berechnung der Anzahl an Symptomen und deren Schweregrad (Wertung 0–3) und kann dabei einen Wert von 0–144 annehmen [14, 17].

Der NSC wurde bislang nicht an Patienten mit einer hATTR-PN validiert. Allerdings konnte für Patienten mit einer DPN gezeigt werden, dass der NSC ein reliables Instrument mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Erfassung von neuropathischen Symptomen darstellt [24]. Aufgrund der hohen Vergleichbarkeit der Polyneuropathie von diesen beiden Patientenpopulationen können diese Ergebnisse analog zu dem NIS-LL [10] auf die für diese Nutzenbewertung relevante Zielpopulation übertragen werden.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*Patientenrelevanz der Veränderung der Lebensqualität anhand verschiedener Instrumente*

Die Verbesserung der Lebensqualität stellt gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Effekt dar. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen zur *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) sowie der krankheitsspezifische Fragebogen *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN) und der generische Fragebogen *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) herangezogen.

*Operationalisierung / Validität der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*

Wie bereits beschrieben handelt es sich bei der hATTR-PN um eine systemische, schwerwiegende und tödlich verlaufende Erkrankung, die negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Patienten hat [5, 6]. Aufgrund der sich daraus ergebenden psychischen Belastung kann es auch zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten und damit zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommen. Diesem Endpunkt wird eine hohe Patientenrelevanz zugesprochen, da er das Wohlbefinden und die psychische Gesundheit der Patienten widerspiegelt.

Das Suizidrisiko wurde auf Basis des validierten Fragebogens ***Columbia Suicide Severity Rating Scale*** **(C-SSRS)** [25] bestimmt und setzt sich aus 11 Kategorien zusammen: 5 Subtypen von Suizidgedanken, 5 Subtypen von suizidalem Verhalten sowie selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht. Bei diesem Fragebogen können binäre Antworten (ja / nein) gegeben werden. Im Folgenden werden die 11 Kategorien im Detail aufgeführt:

- Suizidgedanken:
  - Kategorie 1: Todeswunsch
  - Kategorie 2: Unspezifische aktive Suizidgedanken
  - Kategorie 3: Aktive Suizidgedanken mit jeglichen Methoden (kein Plan), ohne Intention zu handeln
  - Kategorie 4: Aktive Suizidgedanken mit einiger Intention zu handeln, ohne spezifischen Plan
  - Kategorie 5: Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Intention
- Suizidales Verhalten:
  - Kategorie 6: Vorbereitendes Handeln oder Verhalten
  - Kategorie 7: Gescheiterter Versuch
  - Kategorie 8: Unterbrochener Versuch
  - Kategorie 9: Tatsächlicher Versuch (nicht tödlich verlaufen)
  - Kategorie 10: Vollständiger Suizid
- Andere:
  - Kategorie 11: Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten

In der Studie NEURO-TTR wurden insgesamt 8 zusammengefasste Werte ermittelt:

- Suizidgedanken: Eine Ja-Antwort auf eine der 5 Fragen zu Suizidgedanken bei einer Messung nach Basiswert, unabhängig vom Basiswert selbst.
- Suizidales Verhalten: Eine Ja-Antwort auf eine der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten bei einer Messung nach Basiswert, unabhängig vom Basiswert selbst.
- Suizidgedanken oder suizidales Verhalten: Eine Ja-Antwort auf eine der 10 Fragen zu Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten bei einer Messung nach Basiswert, unabhängig vom Basiswert selbst.
- Therapiebedingte Suizidgedanken: Eine Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Basiswert im Vergleich zum Suizidgedanken-Basiswert.

- Therapiebedingte schwerwiegende Suizidgedanken: Eine Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Basiswert auf 4–5 von einem Suizidgedanken-Basiswert von 0–3 (nicht schwerwiegende Suizidgedanken, nur Patienten mit einem Basiswert von 0–3 werden für diese Analyse eingeschlossen).
- Entstehung von schweren Suizidgedanken: Eine Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Basiswert auf 4–5 von einem Suizidgedanken-Basiswert von 0 (keine Suizidgedanken, nur Patienten mit einem Basiswert von 0 werden für diese Analyse eingeschlossen).
- Verbesserung in Suizidgedanken im Vergleich zum Basiswert: Eine Abnahme in dem zuletzt gemessenen Suizidgedanken-Wert im Vergleich zum Basiswert.
- Entstehung von suizidalem Verhalten: Das Auftreten von suizidalem Verhalten (Ja-Antwort in den Kategorien 6–10) nach Basiswert bei Patienten, die als Basiswert kein suizidales Verhalten hatten.

Der C-SSRS wurde in der Studie NEURO-TTR im Rahmen der Sicherheit erfasst.

*Operationalisierung / Validität des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)*

Der **Norfolk QoL-DN** ist ein valider und reliabler krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer hATTR-PN [12]. Er wurde ursprünglich für die DPN entwickelt und validiert [26, 27]. Der Fragebogen umfasst 35 Fragen und wird in 5 Domänen „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*“ (Fragen: 8, 11, 13–15, 24, 27–35), „*Symptoms*“ (Fragen: 1–7, 9), „*Activities of Daily Living*“ (Fragen: 12, 22, 23, 25, 26), „*Autonomic Neuropathy*“ (Fragen: 19–21) und „*Small Fiber Neuropathy*” (Fragen: 10, 16–18) unterteilt. Die Ergebnisse der einzelnen Domänen werden in einem Gesamtwert, der auch als *Total QoL* bezeichnet wird, dargestellt [26]. Der Norfolk QoL-DN wurde bereits in der Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Zusatznutzens für Patienten mit einer hATTR-PN anerkannt [13]. Mit der Domäne „*Symptoms*” (Frage 1–7) werden neuropathische Symptome erfasst, wobei die einzelnen Fragen mit 1 bei Vorliegen eines Symptoms und bei Nichtvorliegen eines Symptoms mit 0 bewertet werden. Alle weiteren Fragen, mit Ausnahme der Fragen 31 und 32, werden anhand einer Likert-Skala von 0 (keine Problem) bis 4 (schwere Probleme) bewertet. Bei der Frage 31 wird „Gut” mit 0 bewertet, „Sehr gut” mit -1, „Hervorragend” mit -2, „Ausreichend“ mit 1 und „Schlecht“ mit 2 bewertet. Bei der Frage 32 wird „Etwa gleichbleibend“ mit 0, „Etwas besser“ mit -1, „Viel besser“ mit -2, „Etwas schlechter“ mit 1 und „Sehr viel schlechter“ mit 2 bewertet.

*Operationalisierung / Validität des Short Form (36) Health Survey (SF-36)*

Der **SF-36** gilt als etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird im Allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens anerkannt [28-32].

Dieser Fragebogen umfasst 36 Fragen, die in 8 Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit", „Körperliche Rollenfunktion", „Emotionale Rollenfunktion", „Vitalität", „Psychisches Wohlbefinden", „Soziale Funktionsfähigkeit", „Körperliche Schmerzen" und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" aufgeteilt werden. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary*, PCS) sowie zu einer psychischen (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskala zusammengefasst. Darüber hinaus wurde in diesem Dossier der Wert für die Domäne „Psychisches Wohlbefinden" auf einer Skala von 0–100 abgebildet, wobei dieser Wert nicht wie für die Darstellung der Domänen des SF-36 üblich transformiert wurde.

Dem Manual des SF-36 ist zu entnehmen, dass eine MID von 3,8 Punkten für die Summenskala PCS bzw. von 4,6 Punkten für die Summenskala MCS als geeignet zu betrachten ist [33]. Als Responderanalysen für diese beiden Skalen werden die MIDs ≥ 3 und ≥ 5 Punkte dargestellt, die bereits in früheren Verfahren als die für den Patienten kleinste wahrnehmbare Veränderung anerkannt wurden [28-30, 34].

***Sicherheit***

*Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen von gesondertem Interesse*

Bei der Bewertung eines Arzneimittels hat die Sicherheit und damit die Erfassung unerwünschter Ereignisse eine Bedeutung. Dies kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass im 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA die Verringerung von Nebenwirkungen als ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt aufgelistet wird. Daher werden im Rahmen dieses Dossiers behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie alle behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten, als patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

*Operationalisierung / Validierung*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind als unerwünschte Ereignisse (UE) definiert, die (a) den Tod eines Patienten zur Folge hatten, (b) unmittelbar lebensbedrohlich waren, (c) eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, (d) eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder (e) eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen. Darüber hinaus wurde ein unerwünschtes Ereignis als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert, wenn es (f) ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohend war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

*Operationalisierung / Validierung unerwünschter Ereignisse von gesondertem Interesse*

Zusätzlich wurden folgende, *a priori* definierte unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI)
  - Okulare unerwünschte Ereignisse, die mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen,
  - Thrombozytopenie
  - und Beeinträchtigung der Niere.
- Darüber hinaus wurden folgende unerwünschte Ereignisse, darunter auch andere unerwünschte Ereignisse von Interesse (*Other Adverse Event of Interest*, OAEI), *a priori* definiert und dargestellt: abnorme Koagulation, abnorme Leberfunktion, UEs an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Hämorrhagie, Komplementaktivierung, reduziertes Thyroxin, lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle und grippeähnliche Reaktionen.

Die Definitionen der AESIs sind in der Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Definition der AESIs

| **AESI** | **Definition** |
|---|---|
| Okulare UEs, die potentiell mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen | UE innerhalb des *High Level Term* (HLT) „*Fat Soluble Vitamin Deficiencies and Disorders"* oder UE innerhalb des *Preferred Term* (PT) „Vitamin A erniedrigt" oder UE innerhalb des PT „Vitamin A anormal" oder UE innerhalb des *Standardized MedDRA Query* (SMQ) „*optic nerve disorders*" oder UE innerhalb des SMQ „*corneal disorders*" oder UE innerhalb des SMQ „*retinal disorders*" |
| Thrombozytopenie | UE innerhalb des HLT „*Thrombocytopenia*" oder UE innerhalb des HLT „*Platelet Analyses*" |
| Beeinträchtigung der Niere | UE innerhalb des SMQ „*acute renal failure*" |

Die okularen unerwünschten Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen, wurden als AESI festgelegt, da eine der Hauptfunktion des TTR-Proteins der Transport von Retinol (Vitamin A) im Plasma zum Gewebe unter Beteiligung des Retinol-bindenden Proteins (*Retinol Binding Protein 4*, RBP4) ist. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Inotersen nimmt die Konzentration an TTR im Blut ab, was zu einem Vitamin-A-Mangel und dadurch bedingte Erkrankungen des Auges führen kann. Da es kein spezifisches SMQ zu okularen Ereignissen, die mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen, gibt, wurde die in Tabelle 4-6 beschriebene Definition verwendet.

**Statistische Darstellung der Ergebnisse**

Zur Darstellung kontinuierlicher Variablen wurde die im Studienprotokoll *a priori* definierte adjustierte Mittelwertdifferenz dargestellt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurden Responderanalysen oder *post-hoc* die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges‘ g für statistisch relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen berechnet. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 angewendet [35], d.h., dass ein Effekt als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft wird, wenn das entsprechende Konfidenzintervall vollständig oberhalb bzw. unterhalb dieser Irrelevanzschwelle liegt. Der Hedges’ g wird in diesem Dossier als Betrag dargestellt und nimmt somit unabhängig vom Effektschätzer immer positive Werte an.

Binäre Variablen wurden deskriptiv mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Für Responderanalysen des co-primären Wirksamkeitsendpunktes mNIS+7 wurde die Absolute Risikodifferenz (ARD) im Studienbericht dargestellt, weitere Effektmaße wie das Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) wurden *post-hoc* berechnet. Für die weiteren Responderanalysen der Wirksamkeitsendpunkte sowie für die Sicherheitsendpunkte wurden das OR, das RR und die ARD *post-hoc* berechnet.

Allgemein folgen alle für dieses Dossier *post-hoc* berechneten Analysen den entsprechenden statistischen Methoden, die bereits für die Darstellung des jeweiligen patientenrelevanten Endpunktes im Studienbericht gewählt wurden.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-tot-trat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes $I^2$ und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Darstellung des Zusatznutzens des Orphan Drugs Inotersen erfolgt anhand der pivotalen RCT-Studie NEURO-TTR. Ergänzend zu den Ergebnissen dieser Studie werden die Ergebnisse der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE dargestellt. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche die Studie NEURO-TTR unter bestimmten Voraussetzungen abgeschlossen haben. Da die hier beschriebenen Studien aus methodischen Gründen nicht miteinander vergleichbar sind, wurde eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In diesem Dossier werden für die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte verschiedene, in den Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE *a priori* definierte Sensitivitätsanalysen zusammenfassend dargestellt. Im Allgemeinen umfassen diese Sensitivitätsanalysen neben verschiedenen statistischen Analysemethoden auch die Auswertung der *Per-Protocol Set* (PPS)-Population und der *Safety Set*-Population im Vergleich zur *Full Analysis Set* (FAS)-Population. Eine Definition dieser verschiedenen Populationen ist nachfolgend in Tabelle 4-7 gegeben. Da die Stratifizierungsfaktoren in den IXRS-Daten von den wirklichen Daten im eCRF bei einigen Patienten abweichen, beinhaltete eine weitere im Studienbericht dargestellte Sensitivitätsanalyse die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierend auf den eCRF-Daten.

Aus diesen Sensitivitätsanalysen wird kein Zusatznutzen abgeleitet, so dass auf eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

Tabelle 4-7: Definitionen der verschiedenen Analyse-Populationen

| Population | Definition | Verwendung |
|---|---|---|
| **NEURO-TTR** | | |
| **FAS** | Alle Probanden, die randomisiert wurden, mindestens 1 Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert sowie mindestens einen Wert nach dem Basiswert für die Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) hatten. | Primäre Analyse der Wirksamkeit |
| **PPS** | Teilmenge der FAS-Population, die mindestens 80% der nach Studienprotokoll definierten Dosierungen erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte hätten. Die detaillierten Kriterien und Definitionen wesentlicher Abweichungen vom Studienprotokoll zur Definition der PPS-Population wurden vor der Entblindung festgelegt und finalisiert. Probanden der PPS-Population wurden nach Datenbankschluss und vor der Entblindung identifiziert. | Sensitivitätsanalyse |
| ***Safety Set*** | Alle Probanden, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosierung der Studienmedikation erhielten. | Analyse der Sicherheit |
| **NEURO-TTR OLE** | | |
| **FAS** | Alle eingeschlossenen Probanden, die mindestens 1 Dosierung der Studienmedikation Inotersen in der CS3-Studie erhielten und mindestens einen Wert nach dem Basiswert für die Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) nach dem ersten Studientag der CS3-Studie hatten. | Primäre Analyse der Wirksamkeit |
| **PPS** | Diese Population wurde nicht in der Zwischenauswertung dargestellt. | Sensitivitätsanalyse |

| Population | Definition | Verwendung |
|---|---|---|
| ***Safety Set*** | Alle eingeschlossenen Probanden, die mindestens 1 Dosierung der Studienmedikation Inotersen in der CS3-Studie erhielten. | Analyse der Sicherheit |
| FAS: *Full Analysis Set*; PPS: *Per-Protocol Set* | | |

### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Gemäß den Vorgaben des G-BA sollen, soweit sinnvoll, Subgruppenanalysen für folgende Faktoren berücksichtigt werden: Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. Krankheitsstadium sowie Zentrums- und Ländereffekte. Dabei waren die Subgruppenanalysen für Geschlecht (männlich / weiblich), Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre),

Krankheitsstadium (Stadium 1 / Stadium 2) und Region (Nordamerika / Europa / Südamerika und Australasien) für die co-primären und patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) vom Basiswert zu Woche 66 sowie für Sicherheitsendpunkte *a priori* im Studienprotokoll definiert. Diese Subgruppenanalysen wurden den Modulvorgaben entsprechend *post-hoc* auch für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte berechnet.

Insgesamt werden in diesem Dossier folgende, *a priori* definierte Subgruppenanalysen für die Studie NEURO-TTR dargestellt und zudem, falls nicht im Studienprotokoll für alle patientenrelevanten Endpunkte vordefiniert und präsentiert, für die Darstellung in diesem Dossier *post-hoc* berechnet[7]:

- Val30Met-TTR-Mutation (ja / nein)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Rasse (weiß / nicht weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Südamerika und Australasien)
- Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (ja / nein)
- Krankheitsstadium (Stadium 1 / Stadium 2)
- CM-ECHO-Set (eingeschlossen / nicht eingeschlossen)

Das Subgruppenmerkmal „Val30Met-TTR-Mutation“ wurde ausgewählt, da diese Mutation eine der häufigsten Mutationen darstellt und in ca. 50% der hATTR-Fälle weltweit zu finden ist [36]. Zur Darstellung der Subgruppe „Alter“ wurden die Merkmalsausprägungen derart gewählt, dass sie die relevanten Altersgruppen Erwachsene (18–64 Jahre) und Senioren (≥ 65 Jahre) abdecken. Bei der Darstellung der Subgruppen „Rasse“, „Region“ und „Krankheitsstadium“ wurden der Studie entsprechend sinnvolle Aufteilungen vorgenommen. Das Subgruppenmerkmal „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ basiert auf einer möglichen Vorbehandlung der Patienten mit einem TTR-stabilisierenden Arzneimittel. Das Subgruppenmerkmal „Kardiomyopathie-Echokardiogramm-Set“ („CM-ECHO-Set“) wurde dargestellt, da in diese Gruppe Patienten eingeschlossen waren, die bei Studienbeginn eine Diagnose einer hATTR mit Kardiomyopathie (hATTR-CM) hatten. Die Kardiomyopathie stellt neben der Polyneuropathie eine der wichtigsten Folgeerkrankungen der hATTR dar. Patienten mit einer hATTR-PN sind häufig auch an einer Kardiomyopathie erkrankt [37] (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

[7] Eine detaillierte Darstellung, welche Subgruppenanalyse *a priori* definiert, *post-hoc* berechnet und im Studienbericht dargestellt oder *post-hoc* für dieses Dossier nachberechnet wurde, findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Für die Wirksamkeitsendpunkte basierten die Subgruppenanalysen auf den Einträgen in den IXRS-Daten, für die Sicherheitsendpunkte auf den Einträgen im eCRF.

Gemäß der Methodik des IQWiG [35] wurden, teilweise *post-hoc*, Interaktionstests aller untersuchten Subgruppen berechnet und in diesem Dossier dargestellt. Dabei werden bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest auch die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Detail berichtet. Liefert der Interaktionstest hingegen einen nicht signifikanten p-Wert, wird auf eine spezifische Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dazu wurde dem IQWiG folgend eine Effektmodifikation als signifikant eingestuft, wenn der dazugehörige Interaktionstest einen p-Wert von $\leq 0{,}05$ aufweist.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

[8] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

## 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR) | Ja | Ja | Abgeschlossen | Behandlungsdauer: 65 Wochen | Inotersen, Placebo |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die in Tabelle 4-8 gelisteten Informationen bilden den Studienstatus zum 13.07.2018 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| Nicht zutreffend. | |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die Nutzenbewertung von Inotersen basiert auf der die Zulassung begründenden pivotalen Studie NEURO-TTR, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, zweiarmigen, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign. Darüber hinaus wird ergänzend die supportive offene, einarmige Langzeitstudie NEURO-TTR OLE dargestellt.

Um die Vollständigkeit des Studienpools für RCT-Studien sicherzustellen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit Inotersen als Prüfintervention im Anwendungsgebiet hATTR-PN durchgeführt.

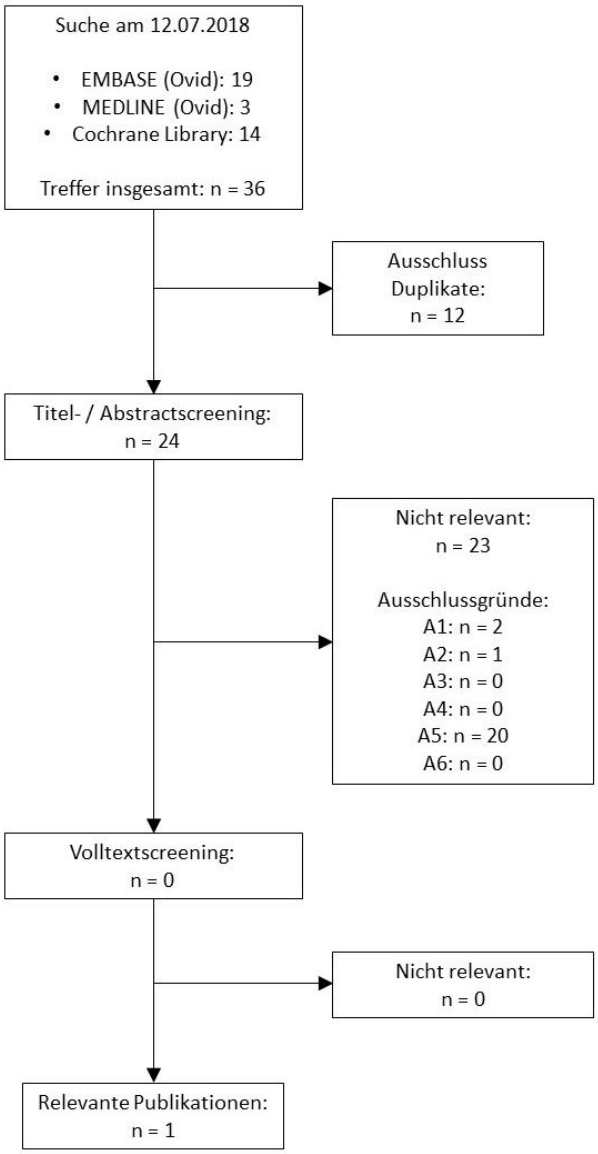



Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Inotersen im Anwendungsgebiet hATTR-PN

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 12.07.2018 durchgeführt und liegt damit den Anforderungen entsprechend nicht länger als 3 Monate vor Einreichung des hier vorliegenden Dossiers zurück.

In den durchsuchten Datenbanken (Anhang 4-A) konnten insgesamt 36 Treffer erzielt werden. Nach Ausschluss von 12 Dubletten und 23 nicht relevanten Treffern anhand der in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien verblieb ein relevanter Treffer, der der pivotalen Studie NEURO-TTR zugeordnet werden kann [7]. Ein Volltextscreening

wurde nicht vorgenommen, da alle nicht relevanten Treffer im Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate [a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR) | clinicaltrials.gov [38]<br>EU-CTR [39]<br>WHO ICTRP [40, 41]<br>PharmNet.Bund [42] | Ja | Ja [7] | Abgeschlossen |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die in Tabelle 4-10 gelisteten Informationen bilden den Studienstatus zum 13.07.2018 ab.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studienkategorie** | | | **verfügbare Quellen** [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie** [b] **(ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienbericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag** [c] **(ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| **ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools** | | | | | | |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR) | Ja | Ja | Nein | Ja [43] | Ja [38-42] | Ja [7] |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Phase II/III, RCT, doppelblind, randomisiert, placebo-kontrolliert, parallel, multizentrisch | • Erwachsene Probanden (weiblich, männlich; Alter: 18-82 Jahre)<br>• Diagnose einer hATTR mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 und 2<br>• NIS-Wert von ≥ 10 und ≤ 130<br>• Dokumentierte TTR-Variante durch Genotypisierung<br>• Dokumentierte Amyloid-Ablagerungen durch Biopsie<br>• Nur in Deutschland, Portugal und Argentinien: Probanden in Stadium 1 mussten außerdem mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: (1) Therapieversagen von Tafamidis, (2) Unverträglichkeit gegenüber Behandlung | • *Randomisierte Probanden:* Placebo (n = 60) Inotersen (n = 113)<br>• *Tatsächlich geplante Intervention erhalten:* Placebo (n = 60) Inotersen (n = 112) | • *Screening:* 6 Wochen<br>• *Behandlung:* 65 Wochen<br>• *Erfassung der Wirksamkeit nach Ende der Behandlung:* Woche 66<br>• *Nachbeobachtungsphase: 6 Monate* | • *Ort:* Argentinien (1), Brasilien (3), Deutschland (1), Frankreich (2), Italien (2), Neuseeland (1), Portugal (2), Spanien (2), Vereinigtes Königreich (1), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (9)<br>• *Zeitraum:* 03/2013 – 03/2017<br>Einschluss des ersten Probanden: 03/2013 Datenschnitt: 03/2017 | • *Co-Primäre Endpunkte:*<br>Veränderung des mNIS+7-Wertes und des Gesamtwertes des Norfolk QoL-DN vom Basiswert bis Woche 66<br>• *Sekundäre Endpunkte:*<br>Veränderung des NIS-Wertes, des m+7-Wertes und des NIS+7-Wertes vom Basiswert zu Woche 66<br>• *Tertiäre Endpunkte:*<br>Veränderung der körperlichen Summenskala, der psychischen Summenskala und der Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ des SF-36 vom Basiswert zu Woche 65<br>Veränderung der einzelnen Domänen des NIS, des m+7, des +7 und des Norfolk-QoL-DN vom Basiswert zu Woche 66<br>Veränderung des +7-Wertes vom Basiswert zu Woche 66<br>• *Explorative Endpunkte:* |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | mit Tafamidis oder (3) nicht geeignet für die Behandlung mit Tafamidis | | | | *Shift Table* des PND-Wertes im Vergleich vom Basiswert zu Woche 65<br>Veränderung des NSC-Gesamtwertes und der einzelnen Domänen des NSC im Vergleich vom Basiswert zu Woche 66<br>• *Sicherheitsendpunkte:*<br>Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse |
| NEURO-TTR OLE | Offene, einarmige Phase III-Extensions-studie, multizentrisch | • Abschluss der Studie NEURO-TTR:<br>- Zufriedenstellender Abschluss der Dosierung und Messung der Wirksamkeit nach Behandlungsende<br>- Keine wesentlichen Unverträglichkeiten<br>- Zufriedenstellende Einhaltung der Anforderungen des NEURO-TTR-Studienprotokolls | • Inotersen (n= 114 eingeschlossene Patienten zum Datenschnitt vom 28.02.2017; n = 134 zum Datenschnitt vom 15.09.2017 [Sicherheitsend-punkte])<br>• *Auswertung anhand der Behandlungs-gruppen:* Placebo-Inotersen (n = 40 bzw. n = 49) Inotersen-Inotersen (n = 74 bzw. n = 85) | *Behandlungs-zeitraum:* Bis zu 260 Wochen | • *Ort:* Argentinien (1), Brasilien (2), Deutschland (1), Frankreich (2), Italien (2), Portugal (2), Spanien (2), Vereinigtes Königreich (1), USA (9)<br>• *Zeitraum Studie:* 06/2014 – noch nicht abgeschlossen<br>*Zeitraum bis zur Zwischenauswertung:* 06/2014 – 02/2017<br>Einschluss des 1. Patienten: 06/2014<br>Datenschnitt der Zwischenauswertung: 02/2017<br>Weiterer Datenschnitt für Sicherheitsendpunkte: 09/2017 | • *Co-Primäre Endpunkte:*<br>mNIS+7 und Norfolk QoL-DN<br>• *Weitere Endpunkte:*<br>NIS<br>PND-Wert<br>SF-36<br>*Sicherheitsendpunkte:* Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Placebo** | **Inotersen** | ***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*** |
|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Placebo, 1 Fertigspritze à 1,5 mL wöchentlich | 284 mg Inotersen (1 Fertigspritze à 1,5 mL 200 mg/mL Inotersen-Natrium, d.h. 300 mg Inotersen-Natrium), wöchentlich<br>Gemäß der Fachinformation ist eine Reduktion der Dosierungsfrequenz oder eine temporäre Unterbrechung der Dosierung bei abfallender Thrombozytenzahl empfohlen. | *Startdosis:* Es wurden in Woche 1 insgesamt 3 Injektionen mit 300 mg Inotersen-Natrium verabreicht.<br>*Begleitende Medikation gemäß der Fachinformation:* Vitamin-A-Nahrungsergänzungsmittel (ungefähr 3000 IE) |
| **Studie** | **Inotersen** | | ***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*** |
| NEURO-TTR OLE | 284 mg Inotersen (1 Fertigspritze à 1,5 mL 200 mg/mL Inotersen-Natrium, d.h. 300 mg Inotersen-Natrium), wöchentlich; Probanden, die eine Reduzierung der Dosis oder eine Veränderung des Behandlungsschemas in der Studie NEURO-TTR hatten, konnten diese angepasste Dosierung fortsetzen.<br>Gemäß der Fachinformation ist eine Reduktion der Dosierungsfrequenz oder eine temporäre Unterbrechung der Dosierung bei abfallender Thrombozytenzahl empfohlen. | | *Begleitende Medikation gemäß der Fachinformation:* Vitamin-A-Nahrungsergänzungsmittel (ungefähr 3000 IE) |

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | | |
|---|---|---|---|
| **Merkmal** | **Placebo** **N = 60** | **Inotersen** **N = 112** | **Gesamt** **N = 172** |
| Alter bei der informierten Einwilligung (Jahre) | | | |
| Mittelwert (SD) | 59,5 (14,05) | 59,0 (12,53) | 59,2 (13,04) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Altersgruppen (Jahre) | | | |
| ≤ 18 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 19-64 | 34 (56,7) | 64 (57,1) | 98 (57,0) |
| ≥ 65 | 26 (43,3) | 48 (42,9) | 74 (43,0) |
| Geschlecht, [n (%)] | | | |
| Männlich | 41 (68,3) | 77 (68,8) | 118 (68,6) |
| Weiblich | 19 (31,7) | 35 (31,3) | 54 (31,4) |
| Ethnizität, [n (%)] | | | |
| Hispanisch oder Latino | 7 (11,7) | 17 (15,2) | 24 (14,0) |
| Nicht-Hispanisch oder -Latino | 53 (88,3) | 95 (84,8) | 148 (86,0) |
| Rasse, [n (%)] | | | |
| Asiatisch | 3 (5,0) | 1 (0,9) | 4 (2,3) |
| Schwarz | 1 (1,7) | 3 (2,7) | 4 (2,3) |
| Weiß | 53 (88,3) | 105 (93,8) | 158 (91,9) |
| Weiß und Hellbraun | 1 (1,7) | 0 (0,0) | 1 (0,6) |
| Andere | 2 (3,3) | 3 (2,7) | 5 (2,9) |
| Gewicht (kg) | | | |
| Mittelwert (SD) | 71,07 (18,135) | 70,59 (17,032) | 70,76 (17,373) |
| Region, [n (%)] | | | |
| Europa | 23 (38,3) | 37 (33,0) | 60 (34,9) |
| Nordamerika | 26 (43,3) | 56 (50,0) | 82 (47,7) |
| Südamerika / Australasien | 11 (18,3) | 19 (17,0) | 30 (17,4) |
| Randomisierungs-Stratum nach IXRS, [n (%)] | | | |
| Vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal | | | |
| Ja | 33 (55,0) | 61 (54,5) | 94 (54,7) |
| Nein | 27 (45,0) | 51 (45,5) | 78 (45,3) |
| Krankheitsstadium | | | |
| Stadium 1 | 39 (65,0) | 74 (66,1) | 113 (65,7) |
| Stadium 2 | 21 (35,0) | 38 (33,9) | 59 (34,3) |
| Val30Met-TTR-Mutation | | | |
| Ja | 32 (53,3) | 58 (51,8) | 90 (52,3) |
| Nein | 28 (46,7) | 54 (48,2) | 82 (47,7) |
| Randomisierungs-Stratum nach eCRF, [n (%)] | | | |
| Vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal | | | |
| Ja | 36 (60,0) | 63 (56,3) | 99 (57,6) |
| Nein | 24 (40,0) | 49 (43,8) | 73 (42,4) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Krankheitsstadium | | | |
| Stadium 1 | 42 (70,0) | 74 (66,1) | 116 (67,4) |
| Stadium 2 | 18 (30,0) | 38 (33,9) | 56 (32,6) |
| Val30Met-TTR-Mutation | | | |
| Ja | 33 (55,0) | 56 (50,0) | 89 (51,7) |
| Nein | 27 (45,0) | 56 (50,0) | 83 (48,3) |
| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | | |
| **Merkmal** | **Placebo-Inotersen N = 40** | **Inotersen-Inotersen N = 74** | **Gesamt N = 114** |
| Alters zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR (Jahre) | | | |
| Mittelwert (SD) | 60,4 (14,01) | 59,9 (11,70) | 60,1 (12,50) |
| Altersgruppen zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR (Jahre) | | | |
| ≤ 18 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 19-64 | 22 (55,0) | 43 (58,1) | 65 (57,0) |
| ≥65 | 18 (45,0) | 31 (41,9) | 49 (43,0) |
| Alter zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR OLE (Jahre) | | | |
| Mittelwert (SD) | 61,8 (14,05) | 61,2 (11,67) | 61,4 (12,49) |
| Altersgruppen zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR OLE (Jahre) | | | |
| ≤ 18 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 19-64 | 19 (47,5) | 38 (51,4) | 57 (50,0) |
| ≥65 | 21 (52,5) | 36 (48,6) | 57 (50,0) |
| Geschlecht, [n (%)] | | | |
| Männlich | 29 (72,5) | 51 (68,9) | 80 (70,2) |
| Weiblich | 11 (27,5) | 23 (31,1) | 34 (29,8) |
| Ethnizität, [n (%)] | | | |
| Hispanisch oder Latino | 2 (5,0) | 7 (9,5) | 9 (7,9) |
| Nicht-Hispanisch oder -Latino | 38 (95,0) | 67 (90,5) | 105 (92,1) |
| Gewicht zum NEURO-TTR Screening (kg) | n = 39 | n = 73 | n = 112 |
| Mittelwert (SD) | 70,16 (20,130) | 71,22 (17,637) | 70,85 (18,459) |
| Rasse, [n (%)] | | | |
| Asiatisch | 3 (7,5) | 0 (0,0) | 3 (2,6) |
| Schwarz | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Weiß | 37 (92,5) | 71 (95,9) | 108 (94,7) |
| Andere | 0 (0,0) | 2 (2,7) | 2 (1,8) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Region, [n (%)] | | | |
| Europa | 14 (35,0) | 26 (35,1) | 40 (35,1) |
| Nordamerika | 21 (52,5) | 41 (55,4) | 62 (54,4) |
| Südamerika / Australasien | 5 (12,5) | 7 (9,5) | 12 (10,5) |
| Randomisierungs-Stratum nach IXRS, [n (%)] | | | |
| Vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal | | | |
| Ja | 20 (50,0) | 48 (64,9) | 68 (59,6) |
| Nein | 20 (50,0) | 26 (35,1) | 46 (40,4) |
| Krankheitsstadium | | | |
| Stadium 1 | 26 (65,0) | 50 (67,6) | 76 (66,7) |
| Stadium 2 | 14 (35,0) | 24 (32,4) | 38 (33,3) |
| Val30Met-TTR-Mutation | | | |
| Ja | 20 (50,0) | 29 (39,2) | 49 (43,0) |
| Nein | 20 (50,0) | 45 (60,8) | 65 (57,0) |
| Randomisierungs-Stratum nach eCRF, [n (%)] | | | |
| Vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal | | | |
| Ja | 23 (57,5) | 49 (66,2) | 72 (63,2) |
| Nein | 17 (42,5) | 25 (33,8) | 42 (36,8) |
| Krankheitsstadium | | | |
| Stadium 1 | 29 (72,5) | 51 (68,9) | 80 (70,2) |
| Stadium 2 | 11 (27,5) | 23 (31,1) | 34 (29,8) |
| Val30Met-TTR-Mutation | | | |
| Ja | 21 (52,5) | 29 (39,2) | 50 (43,9) |
| Nein | 19 (47,5) | 45 (60,8) | 64 (56,1) |
| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
| **Merkmal** | **Placebo-Inotersen N = 49** | **Inotersen-Inotersen N = 85** | **Gesamt N = 134** |
| Alters zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR (Jahre) | | | |
| Mittelwert (SD) | 59,1 (14,73) | 59,0 (11,90) | 59,0 (12,95) |
| Altersgruppen zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR (Jahre) | | | |
| ≤ 18 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 19-64 | 28 (57,1) | 51 (60,0) | 79 (59,0) |
| ≥65 | 21 (42,9) | 34 (40,0) | 55 (41,0) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Alters zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR OLE (Jahre) | | | |
| Mittelwert (SD) | 60,4 (14,76) | 60,3 (11,86) | 60,4 (12,94) |
| Altersgruppen zum Zeitpunkt des Screenings der Studie NEURO-TTR OLE (Jahre) | | | |
| ≤ 18 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 19-64 | 25 (51,0) | 46 (54,1) | 71 (53,0) |
| ≥65 | 24 (49,0) | 39 (45,9) | 63 (47,0) |
| Geschlecht, [n (%)] | | | |
| Männlich | 34 (69,4) | 59 (69,4) | 93 (69,4) |
| Weiblich | 15 (30,6) | 26 (30,6) | 41 (30,6) |
| Ethnizität, [n (%)] | | | |
| Hispanisch oder Latino | 5 (10,2) | 12 (14,1) | 17 (12,7) |
| Nicht-Hispanisch oder -Latino | 44 (89,8) | 73 (85,9) | 117 (87,3) |
| Gewicht zum NEURO-TTR OLE Screening (kg) | | | |
| Mittelwert (SD) | 68,97 (19,167) | 71,31 (17,963) | 70,46 (18,371) |
| Rasse, [n (%)] | | | |
| Asiatisch | 3 (6,1) | 0 (0,0) | 3 (2,2) |
| Schwarz | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Weiß | 44 (89,8) | 81 (95,3) | 125 (93,3) |
| Weiß und Hellbraun | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Andere | 1 (2,0) | 3 (3,5) | 4 (3,0) |
| Region, [n (%)] | | | |
| Europa | 17 (34,7) | 26 (30,6) | 43 (32,1) |
| Nordamerika | 22 (44,9) | 45 (52,9) | 67 (50,0) |
| Südamerika / Australasien | 10 (20,4) | 14 (16,5) | 24 (17,9) |
| Randomisierungs-Stratum nach eCRF, [n (%)] | | | |
| Vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal | | | |
| Ja | 26 (53,1) | 53 (62,4) | 79 (59,0) |
| Nein | 23 (46,9) | 32 (37,6) | 55 (41,0) |
| Krankheitsstadium | | | |
| Stadium 1 | 35 (71,4) | 58 (68,2) | 93 (69,4) |
| Stadium 2 | 14 (28,6) | 27 (31,8) | 41 (30,6) |
| Val30Met-TTR-Mutation | | | |
| Ja | 29 (59,2) | 39 (45,9) | 68 (50,7) |
| Nein | 20 (40,8) | 46 (54,1) | 66 (49,3) |

SD: Standardabweichung

Tabelle 4-15: Wesentliche Basiswerte und Krankengeschichte der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | | |
|---|---|---|---|
| **Merkmal** | **Placebo**<br>**N = 60** | **Inotersen**<br>**N = 112** | **Gesamt**<br>**N = 172** |
| TTR-Genotyp (in mehr als 1 Patienten beobachtet) [n (%)] | | | |
| Typ Glu89Gln | 0 (0,0) | 5 (4,5) | 5 (2,9) |
| Typ Leu58His | 3 (5,0) | 7 (6,3) | 10 (5,8) |
| Typ Phe64Leu | 3 (5,0) | 5 (4,5) | 8 (4,7) |
| Typ Ser50Arg | 1 (1,7) | 5 (4,5) | 6 (3,5) |
| Typ Ser77Tyr | 5 (8,3) | 4 (3,6) | 9 (5,2) |
| Typ Thr49Ala | 0 (0,0) | 2 (1,8) | 2 (1,2) |
| Typ Thr60Ala | 8 (13,3) | 14 (12,5) | 22 (12,8) |
| Typ Val122Ile | 1 (1,7) | 2 (1,8) | 3 (1,7) |
| Typ Val30Met | 33 (55,0) | 56 (50,0) | 89 (51,7) |
| Erkrankungsdauer seit hATTR-PN-Diagnose (Monate) | | | |
| Mittelwert (SD) | 39,3 (40,30) | 42,4 (51,19) | 41,3 (47,58) |
| Dauer seit Beginn der hATTR-PN-Symptome (Monate) | | | |
| Mittelwert (SD) | 64,0 (52,34) | 63,9 (53,16) | 63,9 (52,72) |
| Anzahl Patienten mit hATTR-CM-Diagnose, [n (%)] | | | |
| Ja | 22 (36,7) | 45 (40,2) | 67 (39,0) |
| Nein | 38 (63,3) | 67 (59,8) | 105 (61,0) |
| mNIS+7-Gesamtwert | | | |
| Mittelwert (SD) | 74,75 (39,003) | 79,16 (36,958) | 77,62 (37,629) |
| NIS+7-Gesamtwert | | | |
| Mittelwert (SD) | 58,93 (29,789) | 62,94 (28,930) | 61,54 (29,209) |
| NIS-Gesamtwert | | | |
| Mittelwert (SD) | 43,77 (24,623) | 46,27 (25,521) | 45,40 (25,167) |
| Norfolk QoL-DN-Gesamtwert | n = 59 | n = 111 | n = 170 |
| Mittelwert (SD) | 48,68 (26,746) | 48,22 (27,503) | 48,38 (27,165) |
| PND-Wert | | | |
| I | 23 (38,3) | 32 (28,6) | 55 (32,0) |
| II | 19 (31,7) | 42 (37,5) | 61 (35,5) |
| III | 15 (25,0) | 30 (26,8) | 45 (26,2) |
| IV | 3 (5,0) | 8 (7,1) | 11 (6,4) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| V | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| mBMI (kg/m² × g/L) | n = 60 | n = 111 | n = 171 |
| Mittelwert (SD) | 1049,89 (228,426) | 1010,91 (227,778) | 1024,58 (228,097) |
| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | | |
| **Merkmal** | **Placebo-Inotersen N = 40** | **Inotersen-Inotersen N = 74** | **Gesamt N = 114** |
| TTR-Genotyp (in mehr als 1 Patienten beobachtet) [n (%)] | | | |
| Typ Val30Met | 21 (52,5) | 29 (39,2) | 50 (43,9) |
| Typ Thr60Ala | 6 (15,0) | 12 (16,2) | 18 (15,8) |
| Typ Leu58His | 3 (7,5) | 7 (9,5) | 10 (8,8) |
| Typ Ser77Tyr | 4 (10,0) | 3 (4,1) | 7 (6,1) |
| Typ Phe64Leu | 1 (2,5) | 3 (4,1) | 4 (3,5) |
| Typ Ser50Arg | 1 (2,5) | 3 (4,1) | 4 (3,5) |
| Typ Glu89Gln | 0 (0,0) | 4 (5,4) | 4 (3,5) |
| mNIS+7-Gesamtwert | | | |
| Basiswert NEURO-TTR | | | |
| Mittelwert (SD) | 74,79 (37,931) | 82,01 (35,348) | 79,48 (36,274) |
| Basiswert NEURO-TTR OLE | n = 40 | n = 72 | n = 112 |
| Mittelwert (SD) | 99,92 (47,108) | 87,55 (39,488) | 91,97 (42,574) |
| NIS+7-Gesamtwert | | | |
| Basiswert NEURO-TTR | | | |
| Mittelwert (SD) | 58,93 (28,751) | 64,87 (28,873) | 62,79 (28,844) |
| Basiswert NEURO-TTR OLE | n = 40 | n = 72 | n = 112 |
| Mittelwert (SD) | 79,56 (37,091) | 71,91 (32,043) | 74,65 (33,966) |
| NIS-Gesamtwert | | | |
| Basiswert NEURO-TTR | | | |
| Mittelwert (SD) | 43,46 (23,696) | 48,06 (25,541) | 46,45 (24,901) |
| Basiswert NEURO-TTR OLE | n = 40 | n = 72 | n = 112 |
| Mittelwert (SD) | 62,14 (33,040) | 54,35 (29,053) | 57,13 (30,619) |
| Norfolk QoL-DN-Gesamtwert | | | |
| Basiswert NEURO-TTR | n = 40 | n = 73 | n = 113 |
| Mittelwert (SD) | 51,57 (27,697) | 49,51 (26,961) | 50,24 (27,119) |
| Basiswert NEURO-TTR OLE | n = 40 | n = 70 | n = 110 |
| Mittelwert (SD) | 64,07 (31,941) | 50,20 (27,739) | 55,24 (29,950) |
| PND-Wert | | | |
| Basiswert NEURO-TTR | 40 (100,0) | 74 (100,0) | 114 (100,0) |
| I | 15 (37,5) | 21 (28,4) | 36 (31,6) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| II | 14 (35,0) | 30 (40,5) | 44 (38,6) |
| III | 10 (25,0) | 20 (27,0) | 30 (26,3) |
| IV | 1 (2,5) | 3 (4,1) | 4 (3,5) |
| V | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Basiswert NEURO-TTR OLE | 40 (100,0) | 74 (100,0) | 114 (100,0) |
| I | 11 (27,5) | 21 (28,4) | 32 (28,1) |
| II | 11 (27,5) | 26 (35,1) | 37 (32,5) |
| III | 14 (35,0) | 16 (21,6) | 30 (26,3) |
| IV | 3 (7,5) | 9 (12,2) | 12 (10,5) |
| V | 1 (2,5) | 2 (2,7) | 3 (2,6) |
| mBMI (kg/m² × g/L) | | | |
| Basiswert NEURO-TTR | | | |
| Mittelwert (SD) | 1076,12 (222,195) | 1028,70 (219,551) | 1045,34 (220,671) |
| Basiswert NEURO-TTR OLE | n = 39 | n = 73 | n = 112 |
| Mittelwert (SD) | 983,25 (266,142) | 950,51 (234,336) | 961,91 (245,181) |
| Erkrankungsdauer seit hATTR-PN-Diagnose (Monate) zum NEURO-TTR OLE-Studienbeginn | | | |
| Mittelwert (SD) | 53,8 (41,81) | 58,6 (53,99) | 56,9 (49,92) |
| Dauer seit Beginn der hATTR-PN-Symptome (Monate) zum NEURO-TTR OLE-Studienbeginn | | | |
| Mittelwert (SD) | 83,7 (60,39) | 80,8 (50,27) | 81,8 (53,79) |
| Anzahl Patienten mit hATTR-CM-Diagnose zum NEURO-TTR-Studienbeginn, [n (%)] | | | |
| Ja | 19 (47,5) | 32 (43,2) | 51 (44,7) |
| Nein | 21 (52,5) | 42 (56,8) | 63 (55,3) |
| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
| **Merkmal** | **Placebo-Inotersen N = 49** | **Inotersen-Inotersen N = 85** | **Gesamt N = 134** |
| TTR-Genotyp (in mehr als 1 Patienten beobachtet) [n (%)] | | | |
| Typ Val30Met | 29 (59,2) | 39 (45,9) | 68 (50,7) |
| Typ Thr60Ala | 7 (14,3) | 12 (14,1) | 19 (14,2) |
| Typ Leu58His | 3 (6,1) | 7 (8,2) | 10 (7,5) |
| Typ Ser77Tyr | 4 (8,2) | 3 (3,5) | 7 (5,2) |
| Typ Ser50Arg | 1 (2,0) | 4 (4,7) | 5 (3,7) |
| Typ Glu89Gln | 0 (0,0) | 4 (4,7) | 4 (3,0) |
| Typ Phe64Leu | 1 (2,0) | 3 (3,5) | 4 (3,0) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Erkrankungsdauer seit hATTR-PN-Diagnose (Monate) zum NEURO-TTR OLE-Studienbeginn | | | |
| Mittelwert (SD) | 56,4 (42,42) | 58,5 (53,09) | 57,8 (49,30) |
| Dauer seit Beginn der hATTR-PN-Symptome (Monate) zum NEURO-TTR OLE-Studienbeginn | | | |
| Mittelwert (SD) | 82,7 (56,15) | 79,7 (48,95) | 80,8 (51,51) |
| Anzahl Patienten mit hATTR-CM-Diagnose zum NEURO-TTR-Studienbeginn, [n (%)] | | | |
| Ja | 19 (38,8) | 35 (41,2) | 54 (40,3) |
| Nein | 30 (61,2) | 50 (58,8) | 80 (59,7) |

SD: Standardabweichung; mBMI: *modified Body Mass Index*

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Es wurde mit der Studie NEURO-TTR eine randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert, die die in Tabelle 4-3 zusammengefassten Einschlusskriterien erfüllt und die als pivotale Studie die Zulassung von Inotersen begründet. Bei der Studie NEURO-TTR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, multizentrische Studie, bei der Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 mit Inotersen oder Placebo behandelt wurden. Zudem mussten die Probanden gemäß der Fachinformation in beiden Studienarmen täglich ein oral verabreichtes Vitamin-A-Ergänzungsmittel einnehmen.

**Beschreibung der Studie NEURO-TTR**

***Studiendesign***

Bei der pivotalen Studie NEURO-TTR handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, stratifizierte, placebokontrollierte Phase II/III-Studie im Parallelgruppendesign. Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Inotersen im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von 65 Wochen in Bezug auf die Veränderung des mNIS+7 und des Gesamtwertes des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens in Patienten mit einer hATTR-PN zu bewerten. Sekundäre und explorative Ziele dieser Studie waren die Beurteilung der Wirksamkeit auf Basis weiterer Endpunkte, darunter einzelne Domänen des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens, des NIS, des m+7 und des +7 sowie die Beurteilung der Lebensqualität. Ein weiteres Ziel war zudem die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inotersen.

Die Probanden wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 auf die Studienarme Inotersen und Placebo randomisiert. Dabei wurde die Randomisierung stratifiziert nach (a) einer vorherigen Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal vs. keiner derartigen Behandlung, (b) Krankheitsstadium 1 vs. 2 und (c) einer Val30Met-Mutation des *TTR*-Gens vs. Nicht-Val30Met-Mutation. Probanden in der Kontrollgruppe wurde eine subkutane Injektion mit 1,5 mL Placebo, 3 Injektionen während der ersten Woche, danach wöchentlich von Woche 2–65 verabreicht. Probanden in der Verumgruppe erhielten dagegen eine subkutane Injektion mit 300 mg Inotersen-Natrium nach dem oben genannten Dosierungsschema mit einer wöchentlichen Dosierung von Woche 2–65 gemäß der Fachinformation [1].

Wesentliche Einschlusskriterien für die NEURO-TTR-Studie waren neben einem Alter von 18–82 Jahren eine Reihe diagnostischer Merkmale. Probanden mussten eine hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 und einen NIS-Wert von ≥ 10 und ≤ 130, eine dokumentierte TTR-Variante durch Genotypisierung sowie eine dokumentierte Amyloid-Ablagerungen durch Biopsie aufweisen. In Deutschland, Portugal und Argentinien mussten die Probanden im Krankheitsstadium 1 ein Therapieversagen von Tafamidis, eine Unverträglichkeit gegenüber einer Behandlung mit Tafamidis aufweisen oder durften nicht geeignet für die Behandlung mit Tafamidis sein. Probanden in beiden Studienarmen mussten gemäß der Fachinformation täglich ein oral verabreichtes Vitamin-A-Ergänzungsmittel einnehmen und wurden im Bedarfsfall symptomatisch behandelt.

Einer bis zu 6 Wochen dauernden Phase des Screenings und der Erhebung der Basiswerte folgte die Behandlungsphase von 65 Wochen. In Woche 66 wurde die Wirksamkeit nach Ende der Behandlung gemessen. Danach konnten Probanden in die Studie NEURO-TTR OLE wechseln oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. Probanden in der Nachbeobachtungsphase hatten ihre letzte Visite in Woche 91.

***Patientencharakteristika***

Es wurden insgesamt 173 Probanden für die Studie NEURO-TTR randomisiert, wobei 113 Probanden auf die Behandlung mit Inotersen und 60 Probanden auf die Behandlung mit Placebo verteilt wurden. Da ein Proband aus der Inotersen-Gruppe falsch randomisiert wurde und die Behandlung nicht begonnen hat, erhielten insgesamt nur 172 Probanden mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Wie in Tabelle 4-14 gezeigt waren die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen der Studie NEURO-TTR miteinander vergleichbar. Konkret war sowohl die Verteilung auf die Geschlechter (Placebo: 68,3% männlich; Inotersen: 68,8% männlich) als auch das Durchschnittsalter (Placebo: 59,5 Jahre; Inotersen: 59,0 Jahre) ausgeglichen. Dasselbe gilt für die Charakteristika Ethnizität, Rasse und Region. Auch das mittlere Körpergewicht (Placebo: 71,07 kg; Inotersen: 70,59 kg) war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die Verteilung der in der Studie NEURO-TTR für die Diagnose einer hATTR-PN geforderten Kriterien (NIS-Gesamtwert, TTR-Variante durch Genotypisierung) waren in beiden Gruppen ausgeglichen. So zeigten in beiden Gruppen etwa die Hälfte der Probanden eine Val30Met-TTR-Mutation (Placebo: 55,0%; Inotersen: 50,0%) und einen vergleichbaren mittleren NIS-Gesamtwert (Placebo: 43,77; Inotersen: 46,27). Des Weiteren war auch der Basiswert des Gesamtwertes des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens

(Placebo: 48,68; Inotersen: 48,22) in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich, dass die Probanden in der Inotersen-Behandlungsgruppe leicht schlechtere Werte in manchen Krankheitscharakteristika, unter anderem im mNIS+7-Wert (Placebo: 74,75; Inotersen: 79,16) aufwiesen als in der Placebo-Behandlungsgruppe. Diese Unterschiede deuten darauf hin, dass die Probanden der Inotersen-Behandlungsgruppe stärker fortgeschrittene autonome und sensorische Neuropathien sowie Kardiomyopathien aufwiesen (Tabelle 4-15). Die Stratifizierungsfaktoren in den IXRS-Daten weichen von den wirklichen Daten im eCRF bei einigen Probanden ab, die Verteilung der Merkmale auf die einzelnen Behandlungsgruppen ist jedoch vergleichbar (Tabelle 4-14).

**Beschreibung der Studie NEURO-TTR OLE**

***Studiendesign***

Bei der laufenden Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine multinationale und multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Extensionsstudie (*Open Label Extension*). Die Zielsetzung dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Inotersen bei Patienten mit einer hATTR-PN. Neben den Sicherheitsendpunkten wurden die wesentlichen Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und der Norfolk QoL-DN-Fragebogen sowie der NIS, der PND-Wert und der SF-36 erhoben. Die Behandlungsdauer ist auf maximal 5 Jahre (260 Wochen) festgelegt. Für die vorliegende Zwischenauswertung liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28.02.2017 nach 78 Wochen vor. Darüber hinaus wurde für die Sicherheitsendpunkte ein weiterer, von der *European Medicines Agency* (EMA) angeforderter Datenschnitt vom 15.09.2017 berichtet.

Da es sich bei der Studie NEURO-TTR OLE um eine Extensionsstudie der Studie NEURO-TTR handelt, wurden ausschließlich Probanden eingeschlossen, die einen zufriedenstellenden Abschluss der Dosierung und Messung der Wirksamkeit nach Behandlungsende, keine wesentlichen Unverträglichkeiten und eine zufriedenstellende Einhaltung der Anforderungen des NEURO-TTR-Studienprotokolls nachwiesen. Allen Probanden wird eine subkutane Injektion mit 300 mg Inotersen-Natrium einmal wöchentlich von Woche 1–260 gemäß der Fachinformation verabreicht [1]. Probanden, die eine Dosisreduktion oder eine Veränderung des Behandlungsschemas in der Studie NEURO-TTR hatten, konnten diese angepasste Dosierung in der Studie NEURO-TTR OLE fortsetzen.

Einer bis zu 4 Wochen dauernden Phase des Screenings und der Erhebung der Basiswerte folgte die Behandlungsphase von 260 Wochen und die 3-monatige Nachbeobachtungsphase nach Abschluss der Behandlung. Eine Zwischenauswertung wurde geplant für den Zeitpunkt, wenn alle Probanden der Studie NEURO-TTR die Behandlungsphase abgeschlossen hatten (vorliegender Datenschnitt vom 28.02.2017). Eine weitere Analyse soll zum Studienende durchgeführt werden.

***Patientencharakteristika***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.02.2017 für die vorliegende Zwischenauswertung waren 114 Probanden in die Studie aufgenommen, von denen in der Studie NEURO-TTR 40 Probanden Placebo und 74 Probanden Inotersen erhalten hatten. Keiner der Probanden hatte

zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Behandlungsphase der Studie NEURO-TTR OLE abgeschlossen. Von den 114 Probanden befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 95 Probanden in der Studie, 19 Probanden hatten die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen. Die Daten wurden getrennt dargestellt für Probanden, die in der Studie NEURO-TTR Placebo (Placebo-Inotersen-Gruppe) oder Inotersen (Inotersen-Inotersen-Gruppe) erhalten haben. In den Basiswerten der Endpunkte mNIS+7 (NEURO-TTR: Placebo-Inotersen 74,79; Inotersen-Inotersen 82,01; NEURO-TTR OLE: Placebo-Inotersen 99,92; Inotersen-Inotersen 87,55) und Gesamtwert des Norfolk QoL-DN-Fragebogens (NEURO-TTR: Placebo-Inotersen 51,57; Inotersen-Inotersen 49,51; NEURO-TTR OLE: Placebo-Inotersen 64,07; Inotersen-Inotersen 50,20) zeigte sich in der Studie NEURO-TTR OLE im Vergleich zum Basiswert der Studie NEURO-TTR eine Verschlechterung der Symptomatik, die in der Placebo-Inotersen-Gruppe deutlich größer ausfiel als in der Gruppe der Inotersen-vorbehandelten Probanden (Tabelle 4-14).

Der von der EMA angeforderte Datenschnitt vom 15.09.2017 umfasst insgesamt 134 Probanden, von denen in der Studie NEURO-TTR 49 Probanden Placebo und 85 Probanden Inotersen erhalten hatten. Keiner der Probanden hatte zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Behandlungsphase der Studie NEURO-TTR OLE abgeschlossen. Von den 134 Probanden befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 107 Probanden in der Studie, 27 Probanden hatten die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die Studienpopulation überwiegend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation entspricht, und die Studie überwiegend in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und europäischen Studienzentren durchgeführt wurde. Konkret waren in beiden Studien insgesamt über 90% der Studienpopulation weiß, von den 24 Studienzentren der Studie NEURO-TTR lagen 9 Studienzentren in den USA und 10 Zentren in Europa (siehe Tabelle 4-14 und Tabelle 4-109). Die Studie NEURO-TTR OLE wurde in 22 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt, von denen 9 Studienzentren in den USA und 10 Studienzentren in Europa lagen (Tabelle 4-110).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| NEURO-TTR | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| NEURO-TTR OLE | Nein [a] | Nein [a] | Nein [a] | Nein [a] | Ja | Ja | – [a, b] |

a: Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie.

b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie NEURO-TTR**

Die hier vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene für die Studie NEURO-TTR basiert auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E und auf dem in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.

Bei der Studie NEURO-TTR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, multizentrische Studie. Die stratifizierte permutierte Blockrandomisierung der Patienten auf die zwei Studienarme erfolgte über ein *Interactive Voice/Web-Response System* (IXRS). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach (a) einer vorherigen Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal vs. keiner derartigen Behandlung, (b) dem Krankheitsstadium 1 vs. 2 und (c) einer Val30Met-Mutation des TTR-Gens vs. Nicht-Val30Met-Mutationen. Die Stratifizierungsfaktoren in den IXRS-Daten weichen von den wirklichen Daten im eCRF ab, daher wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der eCRF-Daten für alle Wirksamkeitsendpunkte wiederholt. Für die Mehrheit der Endpunkte wurden die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Messzeitpunkten analysiert, die jeweiligen p-Werte waren identisch oder sehr ähnlich. Daher waren die Wirksamkeitsergebnisse nicht von den abweichenden Stratifizierungen nach IXRS oder eCRF beeinflusst, und es kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar.

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der FAS-Population ausgewertet. In die FAS-Population sind wie in Tabelle 4-7 dargestellt Probanden eingeschlossen, die randomisiert

wurden, mindestens 1 Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert sowie mindestens einen Wert nach Basiswert für die co-primären Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN (Gesamtwert) hatten. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%). Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden, da wie in Anhang 4-F beschrieben keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten sind, und es keine Hinweise gibt (z. B. diskrepante Patientenanzahl in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis des *Safety Set*, welches alle randomisierten Probanden einschließt, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten, beschrieben und ausgewertet. Auch hier liegt kein Verzerrungspotential vor, da insgesamt von 173 randomisierten Probanden 172 in das *Safety Set* eingeschlossen wurden.

Zusammenfassend ist daher das Verzerrungspotential auf Studienebene für die hier dargestellte Studie NEURO-TTR als niedrig einzustufen, die Studie entspricht gemäß dem 5. Kapitel § 5 der VerfO des G-BA der Evidenzstufe I b und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien.

**Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie NEURO-TTR OLE**

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie, so dass keine Randomisierung vorgenommen wurde und für keine der in Tabelle 4-16 aufgeführten Personengruppen eine Verblindung vorlag. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig, und es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunktdimension | Bezeichnung des Endpunktes | NEURO-TTR | NEURO-TTR OLE [a] |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | - [b] | - [b] |
| **Morbidität** | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des N*europathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) | ✓ | ✓[c] |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7) | ✓ | - [d] |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) | ✓ | ✓[e] |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes | ✓ | ✓ |
| | Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC) | ✓ | - |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) | ✓ | - |
| | Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN) | ✓ | ✓ |
| | Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) | ✓ | ✓ |
| **Sicherheit** | Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse) | ✓ | ✓ |

a: Die Studie NEURO-TTR OLE wird ergänzend in diesem Dossier dargestellt.
b: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.
c: In der Studie NEURO-TTR OLE wurde ausschließlich der NIS-Gesamtwert erhoben.
d: In der Studie NEURO-TTR OLE wurden diese Endpunkte nicht separat dargestellt.
e: In der Studie NEURO-TTR OLE wurde ausschließlich der mNIS+7-Gesamtwert erhoben.

#### 4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.1 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Bei dem **NIS** handelt es sich um einen quantitativen Krankheitswert, bei dem durch einen erfahrenen Neurologen das Ausmaß des Defizits in den Hirnnerven, der Muskelstärke, der Reflexe und des Empfindens im Zeigefinger sowie in der großen Zehe bestimmt wird. Der NIS ist eine körperliche Untersuchung des Patienten, die insgesamt 37 Beurteilungen einschließt. Diese Beurteilungen werden für die linke wie auch die rechte Körperhälfte durchgeführt. Der NIS gliedert sich in 5 Domänen: Hirnnerven (*Cranial Nerves*), Muskelschwäche (*Muscle Weakness*), Reflexe (*Reflexes*), Empfinden im Zeigefinger (*Sensation – Index Finger*) und Empfinden in der großen Zehe (*Sensation – Great Toe*). Für die Domänen Hirnnerven und Muskelschwäche wird der Patient anhand einer Skala von 0–4 (mit 8 Antwortmöglichkeiten: 0; 1; 2; 3; 3,25; 3,5; 3,75; 4) und bei den anderen 3 Domänen anhand einer Skala von 0–2 (mit 3 Antwortmöglichkeiten: 0; 1; 2) bewertet. Der NIS-Gesamtwert ist die Summe aller einzelnen Bewertungen und kann eine Zahl von 0 bis 244 annehmen. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Zunahme der Symptome und damit eine Verschlechterung für den Patienten.<br><br>Der **NIS-LL** stellt eine Teilerhebung des NIS dar und bezieht sich ausschließlich auf die Beurteilung von Veränderungen in den motorischen und sensorischen Aktivitäten sowie der Reflexe in den unteren Extremitäten. Der NIS-LL gliedert sich in 3 Domänen: Muskelschwäche (*Muscle Weakness*), Reflexe (*Reflexes*), Empfinden (*Sensation*). Der Gesamtwert des NIS-LL kann einen Wert von 0–88 annehmen. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Zunahme der Symptome und damit eine Verschlechterung für den Patienten.<br><br>Für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse aus der vorliegenden Zielpopulation wurde ein Schwellenwert von ≤ 2 Punkten als geeignete *Minimal Important Difference* (MID) für den NIS und den NIS-LL angesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben oder fehlende Daten für den Messzeitpunkt hatten, wurden als Nicht-Responder gewertet.<br><br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Veränderung der Werte der 5 NIS-Domänen sowie die Veränderung des NIS-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.<br>• Veränderung der Werte der 3 NIS-LL-Domänen sowie die Veränderung des NIS-LL-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.<br>• Responderanalyse für den absoluten Schwellenwert von ≤ 2 Punkten für den NIS-Gesamtwert zu Woche 35 und Woche 66.<br>• Responderanalyse für den absoluten Schwellenwert von ≤ 2 Punkten für den NIS-Gesamtwert zu Woche 35 und Woche 66.<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der NIS wurde als Teil der Erhebung des mNIS+7 durchgeführt.<br>• Der Basiswert wurde innerhalb von 60 Tagen vor dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Tag 1 der Studie) erhoben. Es wurden 2 Erhebungen an 2 unterschiedlichen Tagen (< 7 Tage auseinander) vorgenommen. Für die Auswertung wurde der Mittelwert der beiden Erhebungen verwendet.<br>• Der Messwert zu Woche 35 (Tag 239 [209–269]) wurde > 24 Stunden vor der vorherigen Verabreichung der Studienmedikation erhoben. |

| | |
|---|---|
| | • Die abschließende Erhebung wurde in Woche 66 (Tag 456 [Tag 411–501] durchgeführt und es wurden ebenfalls 2 Erhebungen an 2 verschiedenen Tagen (< 7 Tage auseinander) innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erhoben. Die erste Erhebung wurde > 24 Stunden nach Verabreichung der letzten Studienmedikation erhoben.<br>• Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu 52 Tage nach der letzten Dosierung erhoben wurden.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Ersetzungsstrategien wurden wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) näher spezifiziert eingesetzt. Im *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM)-Modell wurden fehlende Werte für den Gesamtwert nicht expliziert imputiert. Sollten nur Werte für einzelne Subkomponenten eines Endpunktes fehlen, werden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert. |
| NEURO-TTR OLE | In der NEURO-TTR Studie wurde ausschließlich der NIS-Gesamtwert erhoben und im CSR dargestellt. Hier dargestellt sind lediglich die Unterschiede zu der für die Studie NEURO-TTR beschriebenen Operationalisierung. Für die vorliegende Zwischenauswertung liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt nach 78 Wochen vor.<br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Veränderung des NIS-Gesamtwertes von dem Basiswert NEURO-TTR zu Woche 66 (NEURO-TTR), Woche 26 (NEURO-TTR OLE, Messzeitpunkt 1), Woche 52 (NEURO-TTR OLE, Messzeitpunkt 2) und Woche 78 (NEURO-TTR OLE, Messzeitpunkt 3).<br>• Veränderung des NIS-Gesamtwertes von dem Basiswert NEURO-TTR OLE zu Woche 26, Woche 52 und Woche 78.<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der NIS wurde als Teil der Erhebung des mNIS+7 durchgeführt.<br>• Der Basiswert war definiert als der zuletzt erhobene Wert vor der ersten Dosierung in der Studie NEURO-TTR OLE, musste aber innerhalb von 90 Tagen vor dem ersten Studientag der Studie NEURO-TTR OLE erhoben werden.<br>• Die Erhebung des NIS musste in Woche 26 [Tag 176 (146–206)], Woche 52 [Tag 358 (328–388)] und Woche 78 [Tag 540 (510–570)] vor der Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt werden, falls am gleichen Tag eine Verabreichung von Inotersen vorgesehen war.<br>• Zum Messzeitpunkt Woche 78 wurden 2 Erhebungen des NIS an 2 verschiedenen Tagen vorgenommen. Maximal 2 Wochen durften zwischen den beiden Erhebungen liegen.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Fehlende Werte wurden nicht imputiert. |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| NEURO-TTR OLE | - [a, b] | Nein [a] | Nein [a] | Ja | Ja | Hoch |

a: Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie.

b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der FAS-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%), daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der NIS wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Der NIS-LL wurde *post-hoc* berechnet, allerdings handelt es sich beim NIS-LL wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben um eine Teilauswertung des NIS, daher ist auch hier keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ der Studie NEURO-TTR OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse des NIS im

Studienbericht dargestellt wurden, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der NIS ist eine körperliche Untersuchung des Patienten, die insgesamt 37 Beurteilungen einschließt. Diese Beurteilungen werden für die linke wie auch die rechte Körperhälfte durchgeführt. Der NIS gliedert sich in die 5 Domänen: Hirnnerven (*Cranial Nerves*), Muskelschwäche (*Muscle Weakness*), Reflexe (*Reflexes*), Empfinden im Zeigefinger (*Sensation – Index Finger*) und Empfinden in der großen Zehe (*Sensation – Great Toe*). Der NIS-LL stellt eine Teilerhebung des NIS dar und bezieht sich ausschließlich auf die Beurteilung von Veränderungen in den motorischen und sensorischen Aktivitäten sowie der Reflexe in den unteren Extremitäten [18].

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für den NIS- und den NIS-LL-Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt. Außerdem dargestellt werden Ergebnisse des NIS-Gesamtwertes der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE (Tabelle 4-20). Des Weiteren werden Responderanalysen für den NIS- und NIS-LL-Gesamtwert der Studie NEURO-TTR dargestellt (Tabelle 4-21).

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des NIS und NIS-LL**

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***NIS-Gesamtwert*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 43,40 (24,659) | 46,59 (25,714) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 50,24 (29,957) | 48,90 (28,989) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 7,98 (1,317) | 2,71 (1,044) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-5,28 [-8,51; -2,04]** | |
| p-Wert | **0,002** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,506 [0,170; 0,841]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 61,16 (35,505) | 51,64 (29,395) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 18,65 (1,762) | 5,40 (1,403) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-13,25 [-17,65; -8,85]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,968 [0,603; 1,331]** | |
| ***NIS – Cranial Nerves*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (0,000) | 0,04 (0,389) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (0,000) | 0,04 (0,410) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | N/A (N/A) | N/A (N/A) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | N/A [N/A; N/A] | |
| p-Wert | N/A | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | N/A [N/A; N/A] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 0,02 (0,139) | 0,09 (0,610) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | N/A (N/A) | N/A (N/A) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | N/A [N/A; N/A] | |
| p-Wert | N/A | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,079 [-0,266; 0,424] | |
| ***NIS – Muscle Weakness*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 19,99 (16,064) | 21,20 (17,510) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 23,74 (19,613) | 22,99 (19,320) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 4,50 (1,005) | 2,16 (0,794) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,34 [-4,80; 0,12] | |
| p-Wert | 0,062 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,306 [-0,027; 0,637] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 32,57 (24,255) | 24,82 (19,883) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 12,81 (1,338) | 4,22 (1,062) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-8,59 [-11,92; -5,26]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,879 [0,517; 1,239]** | |
| ***NIS – Reflexes*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,10 (6,361) | 10,95 (5,990) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 11,54 (6,699) | 11,42 (6,249) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,66 (0,469) | 0,68 (0,369) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,98 [-2,14; 0,18] | |
| p-Wert | 0,096 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,312 [-0,020; 0,644] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 12,48 (6,041) | 12,24 (6,204) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,54 (0,457) | 1,35 (0,365) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,19 [-2,32; -0,05]** | |
| p-Wert | **0,040** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,356 [0,008; 0,703]** | |

| | | |
|---|---|---|
| ***NIS – Sensation – Index Finger*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 3,53 (3,395) | 4,23 (3,555) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 4,64 (3,952) | 4,18 (4,169) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,36 (0,338) | 0,22 (0,267) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,14 [-1,98; -0,31]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,454 [0,119; 0,787]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 5,23 (4,413) | 4,15 (3,735) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,03 (0,348) | 0,23 (0,280) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,80 [-2,68; -0,93]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,666 [0,311; 1,019]** | |
| ***NIS – Sensation – Great Toe*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,77 (4,496) | 10,18 (4,035) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 10,32 (4,907) | 10,26 (4,152) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,55 (0,291) | 0,10 (0,227) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,45 [-1,17; 0,26] | |
| p-Wert | 0,214 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,202 [-0,130; 0,532] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 10,87 (4,864) | 10,33 (4,481) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,15 (0,322) | 0,07 (0,257) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,08 [-1,88; -0,27]** | |
| p-Wert | **0,009** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,471 [0,121; 0,820]** | |
| ***NIS – Sensation*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 13,31 (6,884) | 14,41 (6,303) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 14,96 (7,867) | 14,44 (6,922) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,90 (0,484) | 0,26 (0,381) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,64 [-2,84; -0,45]** | |
| p-Wert | **0,007** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,437 [0,103; 0,771]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 16,10 (8,533) | 14,48 (6,931) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,20 (0,534) | 0,23 (0,428) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-2,97 [-4,30; -1,63]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,717 [0,360; 1,071]** | |
| ***NIS-LL-Gesamtwert*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 28,72 (15,987) | 30,10 (15,496) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 32,25 (18,243) | 31,48 (16,476) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,74 (0,731) | 1,23 (0,576) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-2,51 [-4,30; -0,72]** | |
| p-Wert | **0,006** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,441 [0,107; 0,775]** | |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 38,5 (20,527) | 32,97 (17,060) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 9,72 (0,980) | 2,80 (0,778) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-6,92 [-9,36; -4,47]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,981 [0,615; 1,344]** | |
| ***NIS-LL – Muscle Weakness*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 13,39 (11,007) | 13,95 (11,326) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 15,83 (12,602) | 15,23 (12,162) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,65 (0,589) | 1,21 (0,463) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,45 [-2,89; -0,01]** | |
| p-Wert | **0,049** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,314 [-0,019; 0,646]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 20,94 (15,384) | 16,24 (12,426) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 7,42 (0,815) | 2,41 (0,645) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-5,01 [-7,04; -2,98]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,861 [0,500; 1,220]** | |
| ***NIS-LL – Reflexes*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,55 (2,660) | 5,98 (2,280) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 6,11 (2,570) | 5,99 (2,345) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,54 (0,161) | 0,03 (0,127) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-0,51 [-0,90; -0,11]** | |
| p-Wert | **0,013** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,467 [0,132; 0,801]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 6,69 (2,056) | 6,40 (2,146) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,06 (0,178) | 0,45 (0,142) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-0,61 [-1,06; -0,17]** | |
| p-Wert | **0,007** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,538 [0,186; 0,888]** | |
| ***NIS-LL – Sensation*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,77 (4,496) | 10,18 (4,035) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 10,32 (4,907) | 10,26 (4,152) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,55 (0,291) | 0,10 (0,227) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,45 [-1,17; 0,26] | |
| p-Wert | 0,214 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,202 [-0,130; 0,532] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 10,87 (4,864) | 10,33 (4,481) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,15 (0,322) | 0,07 (0,257) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,08 [-1,88; -0,27]** | |
| p-Wert | **0,009** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,471 [0,121; 0,820]** | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; N/A: *Not Applicable*; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo-Inotersen N = 31** | **Inotersen-Inotersen N = 55** |
| ***NIS-Gesamtwert – Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 44,40 (23,054) | 44,44 (24,325) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 66 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 19,29 (16,547) | 4,85 (10,628) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | 25,91 (21,530) | 5,60 (12,980) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 30,09 (22,082) | 9,86 (13,578) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | 35,22 (29,703) | 11,72 (15,662) |
| ***NIS-Gesamtwert – Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR OLE*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | 63,83 (34,663) | 50,22 (28,757) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | 6,74 (11,698) | 0,30 (10,656) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 8,22 (14,378) | 2,96 (9,314) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | 10,68 (18,761) | 4,44 (12,578) |

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; SD: Standardabweichung

Für die polyneuropathischen Symptome zeigte sich anhand des NIS- und des NIS-LL-Gesamtwertes bei den Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil in der Veränderung vom Basiswert zu Woche 35 (NIS-

Gesamtwert – Differenz LS Mean [95% KI]: -5,28 [-8,51; -2,04], p = 0,002; NIS-LL-Gesamtwert – Differenz LS Mean [95% KI]: -2,51 [-4,30; -0,72], p = 0,006) und Woche 66 (NIS-Gesamtwert – Differenz LS Mean [95% KI]: -13,25 [-17,65; -8,85], p < 0,001; NIS-LL-Gesamtwert – Differenz LS Mean [95% KI]: -6,92 [-9,36; -4,47], p < 0,001).

Ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für die Behandlung mit Inotersen wurde außerdem bei 5 der 6 Domänen des NIS für die Woche 66 festgestellt. Für Woche 35 zeigten diese Domänen ebenfalls einen signifikanten Vorteil oder eine positive Tendenz für Inotersen. Im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten hatten Patienten unter Inotersen eine geringere Verschlechterung vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66 in den Domänen *Muscle Weakness*, *Reflexes* und den 3 *Sensation*-Domänen. Dies deutet auf ein langsameres Fortschreiten der polyneuropathischen Symptome bei der Behandlung mit Inotersen im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo hin. Die Domäne *Cranial Nerves* konnte für den NIS nicht ausgewertet werden, da nur 3 Patienten keinen Nullwert zum Basiswert oder einer der beiden Folgeerhebungen hatten, die Mehrzahl der Patienten hatte keine Beeinträchtigung zu diesen Zeitpunkten.

Für den NIS-LL zeigten 2 der 3 Domänen einen statistisch signifikanten Vorteil für Inotersen im Vergleich zu Placebo für die Woche 35 und 66. Für die Domäne „NIS-LL – *Sensation*“ wurde nur für die Woche 66 ein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt, für die Woche 35 zeigte sich jedoch eine positive Tendenz für die Patienten unter Inotersen.

Die Ergebnisse der Veränderung der NIS- und NIS-LL-Gesamtwerte zu Woche 66 können zudem als klinisch relevant eingestuft werden, da gemessen am Hedges’ g das untere Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (NIS-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,968 [0,603; 1,331]; NIS-LL-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,981 [0,615; 1,344]). Dies trifft auch auf die NIS-Domänen „*Muscle Weakness*“ (Hedges‘ g [95% KI]: 0,879 [0,517; 1,239]) „*Sensation – Index Finger*“ (Hedges‘ g [95% KI]: 0,666 [0,311; 1,019]) und „*Sensation*“ (Hedges‘ g [95% KI]: 0,717 [0,360; 1,071]) sowie auf die NIS-LL-Domäne „*Muscle Weakness*“ (Hedges‘ g [95% KI]: 0,861 [0,500; 1,220]) jeweils für Woche 66 zu.

Die Veränderungen der Mittelwerte des NIS-Gesamtwertes im Verlauf der Studie NEURO-TTR OLE bestätigen die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR und zeigten einen weiterhin positiven Effekt für die Gruppe Inotersen-Inotersen. Des Weiteren hatten die Patienten in der Gruppe Placebo-Inotersen eine verringerte Progression der polyneuropathischen Symptome im Verlauf der Studie NEURO-TTR OLE im Vergleich zum Verlauf in der Studie NEURO-TTR.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen der Studie NEURO-TTR (siehe Tabelle 4-109) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurden im *European Public Assessment Report* (EPAR) die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*)

für Woche 66 dargestellt. Für den NIS-Gesamtwert sowie die im Studienbericht dargestellten NIS-Domänen gab es mit Ausnahme der NIS-Domäne *Reflexes* (Differenz LS Mean [95% KI]: -0,68 [-1,67; 0,31], p = 0,1771) zwischen den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 6 und denen des MMRM-Modells keine Abweichung in den Signifikanzen. Sowohl die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 zeigen nur geringe Abweichungen voneinander und sind somit insgesamt als konsistent anzusehen.

**Responderanalysen**

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurde eine Responderanalyse durchgeführt. Die kleinste wahrnehmbare Veränderung auf der NIS-Skala wurde im „*Consensus Report of the Peripheral Nerve Society"* in der DPN mit einer Veränderung um 2 Punkte beschrieben [20]. Darüber hinaus wurde diese MID bereits in einem früheren Verfahren als patientenrelevant und aussagekräftig für die klinische Relevanz in dem Anwendungsgebiet hATTR-PN anerkannt [10, 13]. Somit wurde für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse aus der vorliegenden Zielpopulation ein Schwellenwert von ≤ 2 Punkten als geeignete MID für den NIS- und den NIS-LL-Gesamtwert angesehen.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) – Responderanalysen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo N = 59** | **Inotersen N = 106** |
| ***Responderanalyse NIS-Gesamtwert, MID ≤ 2*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 22 (37,3) | 50 (47,2) |
| OR [95% KI] | 1,50 [0,78; 2,88] | |
| p-Wert | 0,221 | |
| RR [95% KI] | 1,27 [0,86; 1,86] | |
| p-Wert | 0,234 | |
| ARD [95% KI] | 9,88% [-5,69%; 25,46%] | |
| p-Wert | 0,221 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 12 (20,3) | 36 (34,0) |
| OR [95% KI] | 2,01 [0,95; 4,27] | |
| p-Wert | 0,067 | |

| | | |
|---|---|---|
| RR [95% KI] | 1,67 [0,94; 2,95] | |
| p-Wert | 0,078 | |
| ARD [95% KI] | 13,62% [-0,04%; 27,29%] | |
| p-Wert | 0,066 | |
| ***Responderanalyse NIS-LL-Gesamtwert, MID ≤ 2 [a]*** | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 28 (47,5) | 61 (57,5) |
| OR [95% KI] | 1,50 [0,79; 2,85] | |
| p-Wert | 0,214 | |
| RR [95% KI] | 1,21 [0,89; 1,66] | |
| p-Wert | 0,229 | |
| ARD [95% KI] | 10,09% [-5,75%; 25,93%] | |
| p-Wert | 0,214 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 12 (20,3) | 51 (48,1) |
| OR [95% KI] | **3,63 [1,73; 7,61]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| RR [95% KI] | **2,37 [1,38; 4,07]** | |
| p-Wert | **0,002** | |
| ARD [95% KI] | **27,77% [13,78%; 41,77%]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |

a: *Post-hoc*-Analyse. Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Full Analysis Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

In der Behandlungsgruppe Inotersen war die Anzahl der Responder für den NIS-LL- und NIS-Gesamtwert im gesamten Studienverlauf höher als in der Placebo-Behandlungsgruppe. Für den NIS-LL-Gesamtwert zeigte sich für die Woche 66 ein statistisch signifikanter Vorteil für Inotersen bei allen dargestellten Effektschätzern. Die gezeigten Unterschiede in dem NIS-LL-Gesamtwert können somit nicht nur als statistisch signifikant, sondern auch als klinisch relevant eingestuft werden.

**Zusammenfassung**

Die Ergebnisse des NIS- und NIS-LL-Gesamtwertes sowie der einzelnen Domänen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die mit Inotersen behandelten Patienten. Diese Ergebnisse werden auch als klinisch relevant für den Patienten gewertet, da der Vorteil für

Inotersen bei der Responderanalyse des NIS-LL-Gesamtwertes zu dem späteren Messzeitpunkt statistisch signifikant ist, und zudem der NIS- und NIS-LL-Gesamtwert sowie einzelne Domänen dieser zwei patientenrelevanten Endpunkte als klinisch relevant eingestufte standardisierte Mittelwertdifferenzen aufweisen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.2 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Der **+7** beinhaltet die Messung der Nervenleitung sowie der sensorischen und autonomen Funktion. Er ist vor allem ein Test der Large-Fiber-Neuropathien und setzt sich aus den folgenden 3 Domänen zusammen: Herzfrequenz unter tiefer Atmung (HRDB, *Heart Rate to Deep Breathing*), Vibrationserkennungsschwelle der großen Zehe (VDT, *Vibration Detection Threshold*) sowie 5 Eigenschaften der Nervenleitung (*Nerve Conduction*) gemessen in 3 Nerven der unteren Extremitäten. Zu diesen 5 Eigenschaften zählen: Messung des Fibula-Nervs (peroneal) – Muskelaktionspotential (CMAP, *Compound Muscle Action Potential*), Motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit (MNCV, *Motor Nerve Conduction Velocity*), Distale Latenz der motorischen Nerven (MNDL, *Motor Nerve Distal Latency*); Messung des Tibialis-Nervs (MNDL) und Messung des sensorischen Aktionspotentials des Nervus suralis (SNAP, *Sensory Nerve Action Potential*). Die Werte für jede Komponente des +7 werden als „korrigierte“ standardnormalverteilte Zufallsvariable dargestellt. Dies erlaubt einen Vergleich und die Kombination von einzelnen Komponenten. Jede Komponente kann einen maximalen Score von 3,72 annehmen, und der Gesamtwert des +7 ist die Summe aller Komponenten mit einem Maximalwert von 26,04. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Zunahme der Symptome und damit eine Verschlechterung für den Patienten.<br><br>Der **m+7** ist eine Abwandlung des +7 und wurde dahingehend weiterentwickelt, dass er eine stärker quantifizierbare Messung des motorischen und sensorischen Verlusts, der typischerweise bei Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 und 2 auftritt, abbildet. Zusammengefasst enthält der m+7 die folgenden 4 Domänen: HRDB (gleichbleibend zum +7), Druck-Empfinden (*Touch-Pressure Sensation*), Hitzeschmerz-Empfinden (*Heat-Pain Sensation*), sowie 5 modifizierte Eigenschaften der Nervenleitung. Diese 5 Eigenschaften sind: CMAP-Amplituden-Messung des Fibula-Nervs, CMAP-Amplituden-Messung des |

Tibialis-Nervs, Messung der CMAP-Amplituden und SNAP-Amplituden des Nervus ulnaris sowie Messung der SNAP-Amplitude des Nervus suralis. Der Gesamtwert des m+7 wird analog zum +7 ermittelt und liegt bei maximal 102,32, wobei die Domänen des Druck-Empfindens und Hitzeschmerz-Empfindens jeweils 40, die Domäne HRDB 3,72 und die 5 modifizierten Eigenschaften 18,6 Punkte betragen können. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Zunahme der Symptome und damit eine Verschlechterung für den Patienten.

*In diesem Dossier werden dargestellt:*

- Veränderung der Werte der 3 Domänen des +7 sowie die Veränderung des +7-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.
- Veränderung der Werte der 4 Domänen des m+7 sowie die Veränderung des m+7-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.

*Zeitraum der Endpunkterhebung:*

- Der +7 und m+7 wurde als Teil der Erhebung des mNIS+7 durchgeführt.
- Der Basiswert wurde innerhalb von 60 Tagen vor dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Tag 1 der Studie) erhoben. Es wurden 2 Erhebungen an 2 unterschiedlichen Tagen (< 7 Tage auseinander) vorgenommen. Für die Auswertung wurde der Mittelwert der beiden Erhebungen verwendet.
- Der Messwert zu Woche 35 (Tag 239 [209–269]) wurde > 24 Stunden vor der vorherigen Verabreichung der Studienmedikation erhoben.
- Die abschließende Erhebung wurde in Woche 66 (Tag 456 [Tag 411–501] durchgeführt und es wurden ebenfalls 2 Erhebungen an 2 verschiedenen Tagen (< 7 Tage auseinander) innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erhoben. Die erste Erhebung wurde > 24 Stunden nach Verabreichung der letzten Studienmedikation erhoben.
- Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu 52 Tage nach der letzten Dosierung erhoben wurden.

*Imputation fehlender Werte:*

- Ersetzungsstrategien wurden wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) näher spezifiziert eingesetzt. Im *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM)-Modell wurden fehlende Werte für den Gesamtwert nicht expliziert imputiert. Sollten nur Werte für einzelne Subkomponenten eines Endpunktes fehlen, werden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der FAS-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%), daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des modified +7 (m+7)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der +7 beinhaltet die Messung der Nervenleitung sowie der sensorischen und autonomen Funktion. Er ist vor allem ein Test der Large-Fiber-Neuropathien und setzt sich aus den folgenden 3 Domänen zusammen: Herzfrequenz unter tiefer Atmung (HRDB, *Heart Rate to Deep Breathing*), Vibrationserkennungsschwelle der großen Zehe (VDT, *Vibration Detection Threshold*) sowie 5 Eigenschaften der Nervenleitung (*Nerve Conduction*) gemessen in 3 Nerven der unteren Extremitäten.

Der m+7 ist eine Abwandlung des +7 und wurde dahingehend weiterentwickelt, dass er eine stärker quantifizierbare Messung des motorischen und sensorischen Verlusts, der typischerweise bei Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 und 2 auftritt, abbildet. Zusammengefasst enthält der m+7 die folgenden 4 Domänen: HRDB (gleichbleibend zum +7), Druck-Empfinden (*Touch-Pressure Sensation*), Hitzeschmerz-Empfinden (*Heat-Pain Sensation*), sowie 5 modifizierte Eigenschaften der Nervenleitung.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für den +7- und den m+7-Gesamtwert sowie der einzelnen Domänen im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt (Tabelle 4-24).

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und m+7**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***+7-Gesamtwert*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 15,13 (6,981) | 16,52 (5,764) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 16,22 (6,574) | 17,06 (5,909) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,73 (0,300) | 0,25 (0,237) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,48 [-1,22; 0,26] | |
| p-Wert | 0,204 | |
| Hedges’ g [95% KI] [b] | 0,246 [-0,086; 0,577] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 17,04 (6,277) | 17,48 (5,203) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,63 (0,336) | 0,59 (0,267) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,05 [-1,89; -0,21]** | |
| p-Wert | **0,015** | |
| Hedges’ g [95% KI] [b] | **0,435 [0,085; 0,783]** | |
| ***+7 – Nerve Conduction*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,833 (5,4584) | 11,924 (4,8412) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 11,818 (5,3962) | 12,411 (4,9002) |

| | | |
|---|---|---|
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,72 (0,263) | 0,30 (0,206) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,43 [-1,08; 0,22] | |
| p-Wert | 0,194 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,246 [-0,086; 0,577] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 12,483 (5,0649) | 12,750 (4,2640) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,41 (0,249) | 0,53 (0,200) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-0,88 [-1,50; -0,26]** | |
| p-Wert | **0,006** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,510 [0,158; 0,859]** | |
| ***+7 – Vibration Detection Threshold*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 2,485 (1,1764) | 2,633 (1,1102) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 2,732 (0,9773) | 2,701 (1,2817) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,14 (0,108) | -0,02 (0,085) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,16 [-0,43; 0,11] | |
| p-Wert | 0,246 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,255 [-0,077; 0,586] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 2,625 (1,2579) | 2,784 (1,0629) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,03 (0,113) | 0,08 (0,090) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,05 [-0,24; 0,33] | |
| p-Wert | 0,753 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,013 [-0,332; 0,358] | |
| ***+7 – Heart Rate to Deep Breathing*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 1,814 (1,1655) | 1,962 (0,9125) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 1,671 (1,0997) | 1,952 (0,8326) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,18 (0,088) | 0,01 (0,068) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,18 [-0,03; 0,40] | |
| p-Wert | 0,096 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,205 [-0,126; 0,536] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 1,932 (1,0087) | 1,948 (0,8101) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,12 (0,091) | 0,02 (0,072) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,10 [-0,33; 0,12] | |
| p-Wert | 0,376 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,153 [-0,193; 0,499] | |
| ***m+7-Gesamtwert*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 30,73 (18,116) | 32,76 (16,597) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 55 (93,22) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 34,62 (19,523) | 32,79 (17,320) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,62 (1,344) | 0,07 (1,051) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-3,55 [-6,85; -0,25]** | |
| p-Wert | **0,035** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,361 [0,026; 0,696]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 37,35 (20,056) | 32,85 (15,580) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 6,95 (1,540) | 0,46 (1,221) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-6,49 [-10,32; -2,66]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,586 [0,233; 0,937]** | |

| | | |
|---|---|---|
| ***m+7 – Nerve Conduction*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,868 (4,4758) | 11,492 (4,3436) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 55 (93,22) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 11,521 (4,7054) | 11,906 (4,4326) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,40 (0,155) | 0,28 (0,121) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,12 [-0,50; 0,26] | |
| p-Wert | 0,537 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,125 [-0,208; 0,457] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 12,105 (4,4244) | 12,254 (3,8858) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,08 (0,186) | 0,55 (0,146) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-0,53 [-0,99; -0,07]** | |
| p-Wert | **0,025** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,409 [0,060; 0,757]** | |
| ***m+7 – Heat-Pain Sensation*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 7,25 (8,776) | 7,91 (8,579) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 55 (93,22) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 9,96 (9,675) | 8,36 (9,025) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,56 (0,804) | 0,58 (0,627) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,98 [-3,95; 0,00]** | |
| p-Wert | **0,050** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,351 [0,016; 0,685]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 11,31 (10,361) | 8,18 (8,197) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 4,22 (0,856) | 0,68 (0,678) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-3,54 [-5,67; -1,42]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,518 [0,166; 0,867]** | |
| ***m+7 – Touch-Pressure Sensation*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,80 (9,310) | 11,40 (9,375) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 55 (93,22) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 11,47 (9,834) | 10,58 (8,527) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,91 (0,853) | -0,56 (0,662) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,47 [-3,56; 0,62] | |
| p-Wert | 0,165 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,208 [-0,125; 0,541] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 12,00 (10,196) | 10,47 (8,845) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,63 (1,032) | -0,60 (0,818) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,23 [-4,80; 0,35] | |
| p-Wert | 0,090 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,325 [-0,023; 0,672] | |
| ***m+7 – Heart Rate to Deep Breathing*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 1,814 (1,1655) | 1,962 (0,9125) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 1,671 (1,0997) | 1,952 (0,8326) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,18 (0,088) | 0,01 (0,068) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,18 [-0,03; 0,40] | |
| p-Wert | 0,096 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,205 [-0,126; 0,536] | |

| Woche 66 | | |
|---|---|---|
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 1,932 (1,0087) | 1,948 (0,8101) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,12 (0,091) | 0,02 (0,072) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,10 [-0,33; 0,12] | |
| p-Wert | 0,376 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,153 [-0,193; 0,499] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Für den m+7-Gesamtwert zeigte sich für Woche 35 und 66 ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo. Für die Domänen „*Nerve Conduction*" und „*Heat-Pain Sensation*" des m+7 wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil in der Woche 66 bzw. in der Woche 35 und 66 für die Inotersen-Behandlung im Vergleich zu Placebo festgestellt. Die Domäne „*Touch-Pressure Sensation*" zeigte eine positive Tendenz für die Behandlung mit Inotersen in der Woche 35 und Woche 66. Für die Domäne „*Heart Rate to Deep Breathing"* konnte kein Unterschied gezeigt werden. Für Patienten mit Herzschrittmacher oder Vorhofflimmern, welche beide häufig bei Patienten mit einer hATTR-PN vorkommen [44], kann die Domäne „*Heart Rate to Deep Breathing"* nicht bestimmt werden. Insgesamt hatten 41,2% der mit Inotersen behandelten Patienten und 36,5% der mit Placebo behandelten Patienten fehlende Werte für diese Domäne, welche daher imputiert werden mussten.

Die Ergebnisse des +7-Tests bestätigen die positiven Ergebnisse des m+7. So konnte für den +7-Gesamtwert für die Woche 66 ein signifikanter Unterschied von -1,05 ([95% KI: -1,89; -0,21], p = 0,015) mit einem Vorteil für Patienten unter Inotersen im Vergleich zu Patienten unter Placebo gezeigt werden. Auch für die Domäne „*Nerve Conduction*" gab es für Woche 66 einen statistisch signifikanten Unterschied von -0,88 ([95% KI: -1,50; -0,26], p = 0,006) mit einem Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo. Die Ergebnisse der Veränderung des m+7-Gesamtwertes können für Woche 66 als klinisch relevant eingestuft werden, da gemessen am Hedges' g das untere Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g [95% KI]: 0,586 [0,233; 0,937]).

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen der Studie NEURO-TTR (siehe Tabelle 4-109) konnten die Robustheit

dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurden im EPAR die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*) für Woche 66 dargestellt. Für den +7-Gesamtwert (Differenz LS Mean [95% KI]: -0,74 [-1,62; 0,14], p = 0,099), die +7-Domäne *Nerve Conduction* (Differenz LS Mean [95% KI]: -0,5 [-1,02; 0,02], p = 0,060) sowie die m+7-Domäne *Nerve Conduction* (Differenz LS Mean [95% KI]: -0,41 [-0,83; 0], p = 0,051) zeigten sich in den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 6 im Vergleich zu denen des MMRM-Modells Unterschiede in den Signifikanzen. Für den m+7-Gesamtwert sowie den weiteren Domänen des +7 und m+7 ergaben sich dagegen keine Abweichung in den Signifikanzen. Sowohl die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 zeigen nur geringe Abweichungen voneinander und sind somit insgesamt als konsistent anzusehen.

**Zusammenfassung**

Die Ergebnisse des m+7-Gesamtwertes zeigen einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für mit Inotersen behandelte Patienten. Die Ergebnisse des +7-Testes bestätigen diesen Vorteil für die Behandlung mit Inotersen. Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben stellt der m+7-Test im Vergleich zum +7-Test ein besser geeignetes Instrument zur Bestimmung der Veränderung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-PN dar.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.3 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score +7* (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7)"

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Der **NIS+7** stellt eine Kombination aus dem NIS und dem +7-Test dar. Der Gesamtwert des NIS+7 ist die Summe aus dem Gesamtwert des NIS und des +7 und kann daher einen maximalen Wert von 270,04 (244 + 26,04) annehmen. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Zunahme der Symptome und damit eine Verschlechterung für den Patienten.<br><br>Der **mNIS+7** stellt eine Kombination aus dem NIS und dem m+7-Test dar. Der Gesamtwert des mNIS+7 ist die Summe aus dem Gesamtwert des NIS und des m+7 und kann daher einen maximalen Wert von 346,32 (244 + 102,32) annehmen. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Zunahme der Symptome und damit eine Verschlechterung für den Patienten.<br><br>Angaben zur genauen Operationalisierung der einzelnen Komponenten (NIS, +7, m+7) siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.2.<br><br>Für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse aus der vorliegenden Zielpopulation wurden verschiedene Schwellenwerte (≤ 0, ≤ 2, ≤ 4, ≤ 6, ≤ 8, ≤ 10, ≤ 15, ≤ 20 und ≤ 30) für den NIS+7 und den mNIS+7 ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Schwellenwerte waren für den co-primären Endpunkt mNIS+7 präspezifiziert. Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben oder fehlende Daten für den Messzeitpunkt hatten, wurden als Nicht-Responder gewertet.<br><br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Veränderung des NIS+7-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.<br>• Veränderung des mNIS+7-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.<br>• Responderanalyse für die absoluten Schwellenwerte von ≤ 0, ≤ 2, ≤ 4, ≤ 6, ≤ 8, ≤ 10, ≤ 15, ≤ 20, ≤ 30 Punkten Zunahme für den NIS+7-Gesamtwert zu Woche 35 und Woche 66.<br>• Responderanalyse für die absoluten Schwellenwerte von ≤ 0, ≤ 2, ≤ 4, ≤ 6, ≤ 8, ≤ 10, ≤ 15, ≤ 20, ≤ 30 Punkten Zunahme für den mNIS+7-Gesamtwert zu Woche 35 und Woche 66.<br><br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der NIS+7 wurde als Teil der Erhebung des mNIS+7 durchgeführt.<br>• Der Basiswert wurde innerhalb von 60 Tagen vor dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Tag 1 der Studie) erhoben. Es wurden 2 Erhebungen an 2 unterschiedlichen Tagen (< 7 Tage auseinander) vorgenommen. Für die Auswertung wurde der Mittelwert der beiden Erhebungen verwendet.<br>• Der Messwert zu Woche 35 (Tag 239 [209–269]) wurde > 24 Stunden vor der vorherigen Verabreichung der Studienmedikation erhoben.<br>• Die abschließende Erhebung wurde in Woche 66 (Tag 456 [Tag 411–501] durchgeführt und es wurden ebenfalls 2 Erhebungen an 2 verschiedenen Tagen (< 7 Tage auseinander) innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erhoben. Die erste Erhebung wurde > 24 Stunden nach Verabreichung der letzten Studienmedikation erhoben.<br>• Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu 52 Tage nach der letzten Dosierung erhoben wurden.<br><br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Ersetzungsstrategien wurden wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) näher spezifiziert eingesetzt. Im *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM)-Modell wurden fehlende Werte für den Gesamtwert nicht expliziert imputiert. Sollten nur Werte für |

| | |
|---|---|
| | einzelne Subkomponenten eines Endpunktes fehlen, werden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert. |
| NEURO-TTR OLE | In der NEURO-TTR Studie wurde ausschließlich der mNIS+7-Gesamtwert erhoben und im CSR dargestellt. Hier dargestellt sind lediglich die Unterschiede zu der für die Studie NEURO-TTR beschriebenen Operationalisierung. Für die vorliegende Zwischenauswertung liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt nach 78 Wochen vor.<br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Veränderung des mNIS+7-Gesamtwertes von dem Basiswert NEURO-TTR zu Woche 66 (NEURO-TTR), Woche 26 (NEURO-TTR OLE, Messzeitpunkt 1), Woche 52 (NEURO-TTR OLE, Messzeitpunkt 2) und Woche 78 (NEURO-TTR OLE, Messzeitpunkt 3).<br>• Veränderung des mNIS+7-Gesamtwertes von dem Basiswert NEURO-TTR OLE zu Woche 26, Woche 52 und Woche 78.<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der Basiswert war definiert als der zuletzt erhobene Wert vor der ersten Dosierung in der Studie NEURO-TTR OLE, musste aber innerhalb von 90 Tagen vor dem ersten Studientag der Studie NEURO-TTR OLE erhoben werden.<br>• Die Erhebung des mNIS+7 musste in Woche 26 [Tag 176 (146–206)], Woche 52 [Tag 358 (328–388)] und Woche 78 [Tag 540 (510–570)] vor der Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt werden, falls am gleichen Tag eine Verabreichung von Inotersen vorgesehen war.<br>• Zum Messzeitpunkt Woche 78 wurden 2 Erhebungen des mNIS+7 an 2 verschiedenen Tagen vorgenommen. Maximal 2 Wochen durften zwischen den beiden Erhebungen liegen.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Fehlende Werte wurden nicht imputiert. |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| NEURO-TTR OLE | - [a, b] | Nein [a] | Nein [a] | Ja | Ja | Hoch |

a: Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie.

b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der FAS-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%), daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ der Studie NEURO-TTR OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse des mNIS+7 im Studienbericht dargestellt wurden, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der NIS+7 stellt eine Kombination aus dem NIS und dem +7-Test dar, während der mNIS+7 eine Kombination aus dem NIS und dem m+7-Test ist.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für den NIS+7- und den mNIS+7-Gesamtwert im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt. Außerdem dargestellt werden Ergebnisse des mNIS+7-Gesamtwertes der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE (Tabelle 4-27). Des Weiteren werden Responderanalysen für den NIS+7- und mNIS+7-Gesamtwert der Studie NEURO-TTR dargestellt (Tabelle 4-28).

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des NIS+7 und mNIS+7**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***NIS+7-Gesamtwert*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 58,53 (29,879) | 63,11 (29,158) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 66,46 (34,506) | 65,96 (32,255) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 8,75 (1,319) | 2,89 (1,047) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-5,86 [-9,11; -2,62]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,566 [0,229; 0,902]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 78,20 (39,910) | 69,12 (32,361) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 20,39 (1,815) | 5,90 (1,444) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-14,50 [-19,03; -9,96]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **1,040 [0,672; 1,405]** | |
| ***mNIS+7-Gesamtwert*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 74,12 (39,029) | 79,35 (37,524) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 55 (93,22) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 85,08 (45,353) | 81,69 (42,224) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 11,20 (1,956) | 2,50 (1,543) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-8,69 [-13,49; -3,90]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,579 [0,240; 0,917]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 98,51 (50,661) | 84,49 (39,846) |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 25,53 (2,690) | 5,80 (2,127) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-19,73 [-26,43; -13,03]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **1,020 [0,653; 1,384]** | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo-Inotersen N = 31** | **Inotersen-Inotersen N = 55** |
| ***mNIS+7-Gesamtwert – Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 77,17 (37,577) | 76,82 (35,449) |

| | | |
|---|---|---|
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 66 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 24,15 (25,186) | 3,58 (14,976) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | 30,07 (27,317) | 4,28 (18,031) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 32,73 (28,105) | 9,67 (17,165) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 28 (50,91) |
| Mittelwert (SD) | 37,43 (37,595) | 12,29 (19,913) |
| ***mNIS+7-Gesamtwert – Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR OLE*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | 100,79 (50,336) | 81,13 (38,897) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | 6,04 (12,415) | -0,22 (13,735) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 3,91 (18,103) | 4,58 (11,980) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 28 (50,91) |
| Mittelwert (SD) | 9,59 (21,660) | 7,13 (16,190) |

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; SD: Standardabweichung

Für die polyneuropathischen Symptome zeigte sich anhand des NIS+7- und des mNIS+7-Gesamtwertes bei den Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil in der Veränderung vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66. Die Unterschiede im LS Mean zwischen den Behandlungsgruppen lagen bei -8,69 ([95% KI: -13,49; -3,90], p = < 0,001) für den mNIS+7-Gesamtwert und bei -5,86 ([95% KI: -9,11; -2,62], p < 0,001) für den NIS+7-Gesamtwert in der Woche 35 sowie bei -19,73 ([95% KI: -26,43; -13,03], p = < 0,001) für den mNIS+7-Gesamtwert und bei -14,50 ([95% KI: -19,03; -9,96], p < 0,001) für den NIS+7-Gesamtwert in der Woche 66. Diese Ergebnisse können als klinisch relevant eingestuft werden, da gemessen am Hedges' g das untere Konfidenzintervall jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Tabelle 4-27).

Die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR OLE unterstreichen die langfristige Wirksamkeit von Inotersen auf die polyneuropathischen Symptome gemessen anhand des mNIS+7. Die Veränderung vom Basiswert der Studie NEURO-TTR OLE in der Placebo-Inotersen-Behandlungsgruppe zeigte, dass auch diese Patienten nach Beginn der Behandlung mit Inotersen einen Vorteil hatten und eine Verlangsamung des Fortschreitens der polyneuropathischen Symptome im Vergleich zur Progression in der Studie NEURO-TTR aufwiesen. Während der Studie NEURO-TTR OLE war die Veränderung des mNIS+7-Mittelwertes vom Basiswert der Studie NEURO-TTR in der Placebo-Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Inotersen-Inotersen-Behandlungsgruppe größer (Tabelle 4-27). Dies deutet daraufhin, dass ein größerer Vorteil für Patienten mit einem früheren Behandlungsbeginn mit Inotersen besteht und dass dieser Vorteil mit fortschreitender Behandlungszeit bestehen bleibt.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen der Studie NEURO-TTR (siehe Tabelle 4-109) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurde in der *Summary of Product Characteristics* (SmPC) [1] für den co-primären Endpunkt mNIS+7-Gesamtwert zu Woche 66 das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*) dargestellt (Differenz LS Mean [95% KI]: -14,89 [-22,55; -7,22], $p < 0,001$). Dabei zeigen sowohl die Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 einen signifikanten Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu Patienten unter Placebo. Des Weiteren wurden im EPAR die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 der Woche 35 für den mNIS+7-Gesamtwert und der Woche 66 für den NIS+7-Gesamtwert dargestellt. Für den mNIS+7- und den NIS+7-Gesamtwert gab es zwischen den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 6 und denen des MMRM-Modells keine Abweichung in den Signifikanzen. Sowohl die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 sind somit insgesamt als konsistent anzusehen.

**Responderanalysen**

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurde eine Responderanalyse durchgeführt. Da es keine bisher publizierten Ergebnisse zur Validität einer MID gibt, wurde für die Beurteilung der klinischen Relevanz eine Responderanalyse anhand verschiedener Schwellenwerte ($\leq 0$, $\leq 2$, $\leq 4$, $\leq 6$, $\leq 8$, $\leq 10$, $\leq 15$, $\leq 20$ und $\leq 30$) für den NIS+7 und den mNIS+7 durchgeführt und im Folgenden dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Schwellenwerte waren für den co-primären Endpunkt mNIS+7 präspezifiziert.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) – Responderanalysen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 0*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 15 (25,4) | 41 (38,7) |
| OR [95% KI] | 1,85 [0,91; 3,74] | |
| p-Wert | 0,087 | |
| RR [95% KI] | 1,52 [0,92; 2,50] | |
| p-Wert | 0,099 | |
| ARD [95% KI] | 13,26% [-1,22%; 27,73%] | |
| p-Wert | 0,086 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 7 (11,9) | 25 (23,6) |
| OR [95% KI] | 2,29 [0,93; 5,68] | |
| p-Wert | 0,073 | |
| RR [95% KI] | 1,99 [0,92; 4,32] | |
| p-Wert | 0,082 | |
| ARD [95% KI] | 11,72% [0,17%; 23,27%] | |
| p-Wert | 0,069 | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 2*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 18 (30,5) | 48 (45,3) |
| OR [95% KI] | 1,89 [0,96; 3,70] | |
| p-Wert | 0,065 | |
| RR [95% KI] | 1,48[0,96; 2,30] | |
| p-Wert | 0,077 | |
| ARD [95% KI] | 14,77% [-0,32%; 29,87%] | |
| p-Wert | 0,064 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 10 (16,9) | 32 (30,2) |

| | | |
|---|---|---|
| OR [95% KI] | 2,12 [0,96; 4,70] | |
| p-Wert | 0,065 | |
| RR [95% KI] | 1,78 [0,94; 3,36] | |
| p-Wert | 0,075 | |
| ARD [95% KI] | 13,24% [0,28%; 26,20%] | |
| p-Wert | 0,062 | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 4*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 22 (37,3) | 61 (57,5) |
| OR [95% KI] | **2,28 [1,19; 4,38]** | |
| p-Wert | **0,013** | |
| RR [95% KI] | **1,54 [1,07; 2,23]** | |
| p-Wert | **0,021** | |
| ARD [95% KI] | **20,26% [4,74%; 35,78%]** | |
| p-Wert | **0,013** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 12 (20,3) | 42 (39,6) |
| OR [95% KI] | **2,57 [1,22; 5,41]** | |
| p-Wert | **0,013** | |
| RR [95% KI] | **1,95 [1,12; 3,40]** | |
| p-Wert | **0,019** | |
| ARD [95% KI] | **19,28% [5,42%; 33,15%]** | |
| p-Wert | **0,012** | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 6*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 27 (45,8) | 68 (64,2) |
| OR [95% KI] | **2,12 [1,11; 4,05]** | |
| p-Wert | **0,023** | |
| RR [95% KI] | **1,40 [1,03; 1,92]** | |
| p-Wert | **0,034** | |
| ARD [95% KI] | **18,39% [2,74%; 34,04%]** | |
| p-Wert | **0,022** | |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 15 (25,4) | 54 (50,9) |
| OR [95% KI] | **3,05 [1,51; 6,13]** | |
| p-Wert | **0,002** | |
| RR [95% KI] | **2,00 [1,25; 3,22]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| ARD [95% KI] | **25,52% [10,89%; 40,15%]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 8*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 28 (47,5) | 72 (67,9) |
| OR [95% KI] | **2,34 [1,22; 4,51]** | |
| p-Wert | **0,011** | |
| RR [95% KI] | **1,43 [1,06; 1,93]** | |
| p-Wert | **0,019** | |
| ARD [95% KI] | **20,47% [4,93%; 36,00%]** | |
| p-Wert | **0,010** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 17 (28,8) | 58 (54,7) |
| OR [95% KI] | **2,99 [1,51; 5,90]** | |
| p-Wert | **0,002** | |
| RR [95% KI] | **1,90 [1,23; 2,94]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| ARD [95% KI] | **25,90% [10,96%; 40,85%]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 10*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 35 (59,3) | 76 (71,7) |
| OR [95% KI] | 1,74 [0,89; 3,39] | |
| p-Wert | 0,106 | |
| RR [95% KI] | 1,21 [0,95; 1,54] | |
| p-Wert | 0,126 | |

| | | |
|---|---|---|
| ARD [95% KI] | 12,38% [-2,81%; 27,56] | |
| p-Wert | 0,105 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 19 (32,2) | 63 (59,4) |
| OR [95% KI] | **3,08 [1,58; 6,03]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| RR [95% KI] | **1,85 [1,23; 2,76]** | |
| p-Wert | **0,003** | |
| ARD [95% KI] | **27,23% [12,08%; 42,38%]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 15*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 45 (76,3) | 85 (80,2) |
| OR [95% KI] | 1,26 [0,58; 2,71] | |
| p-Wert | 0,556 | |
| RR [95% KI] | 1,05 [0,89; 1,25] | |
| p-Wert | 0,566 | |
| ARD [95% KI] | 3,92% [-9,33%; 17,16%] | |
| p-Wert | 0,556 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 25 (42,4) | 70 (66,0) |
| OR [95% KI] | **2,64 [1,37; 5,09]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| RR [95% KI] | **1,56 [1,12; 2,16]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| ARD [95% KI] | **23,66% [8,16%; 39,17%]** | |
| p-Wert | **0,003** | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 20*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 48 (81,4) | 91 (85,8) |
| OR [95% KI] | 1,39 [0,59; 3,26] | |
| p-Wert | 0,449 | |

| | | |
|---|---|---|
| RR [95% KI] | 1,06 [0,91; 1,22] | |
| p-Wert | 0,466 | |
| ARD [95% KI] | 4,49% [-7,46%; 16,44%] | |
| p-Wert | 0,449 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 30 (50,8) | 76 (71,7) |
| OR [95% KI] | **2,45 [1,26; 4,75]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| RR [95% KI] | **1,41 [1,07; 1,86]** | |
| p-Wert | **0,015** | |
| ARD [95% KI] | **20,85% [5,48%; 36,22%]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 30*** [a, b] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 56 (94,9) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 54 (91,5) | 94 (88,7) |
| OR [95% KI] | 0,73 [0,24; 2,17] | |
| p-Wert | 0,566 | |
| RR [95% KI] | 0,97 [0,87; 1,07] | |
| p-Wert | 0,549 | |
| ARD [95% KI] | -2,85% [-12,17%; 6,47%] | |
| p-Wert | 0,566 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 36 (61,0) | 83 (78,3) |
| OR [95% KI] | **2,31 [1,15; 4,63]** | |
| p-Wert | **0,019** | |
| RR [95% KI] | **1,28 [1,02; 1,61]** | |
| p-Wert | **0,031** | |
| ARD [95% KI] | **17,28% [2,57%; 32,00%]** | |
| p-Wert | **0,018** | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 0*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 14 (23,7) | 46 (43,4) |

| | | |
|---|---|---|
| OR [95% KI] | **2,46 [1,21; 5,02]** | |
| p-Wert | **0,013** | |
| RR [95% KI] | **1,83 [1,10; 3,03]** | |
| p-Wert | **0,019** | |
| ARD [95% KI] | **19,67% [5,28%; 34,05%]** | |
| p-Wert | **0,012** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 10 (16,9) | 31 (29,2) |
| OR [95% KI] | 2,03 [0,91; 4,50] | |
| p-Wert | 0,083 | |
| RR [95% KI] | 1,73 [0,91; 3,26] | |
| p-Wert | 0,094 | |
| ARD [95% KI] | 12,30% [-0,61%; 25,21%] | |
| p-Wert | 0,081 | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 2*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 17 (28,8) | 56 (52,8) |
| OR [95% KI] | **2,77 [1,40; 5,46]** | |
| p-Wert | **0,003** | |
| RR [95% KI] | **1,83 [1,18; 2,85]** | |
| p-Wert | **0,007** | |
| ARD [95% KI] | **24,02% [9,05%; 38,98%]** | |
| p-Wert | **0,003** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 11 (18,6) | 40 (37,7) |
| OR [95% KI] | **2,64 [1,23; 5,68]** | |
| p-Wert | **0,013** | |
| RR [95% KI] | **2,02 [1,13; 3,64]** | |
| p-Wert | **0,018** | |
| ARD [95% KI] | **19,09% [5,53%; 32,65%]** | |
| p-Wert | **0,011** | |

| | | |
|---|---|---|
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 4*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 19 (32,2) | 59 (55,7) |
| OR [95% KI] | **2,64 [1,36; 5,15]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| RR [95% KI] | **1,73 [1,15; 2,60]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| ARD [95% KI] | **23,46% [8,24%; 38,68%]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 13 (22,0) | 47 (44,3) |
| OR [95% KI] | **2,82 [1,36; 5,82]** | |
| p-Wert | **0,005** | |
| RR [95% KI] | **2,01 [1,19; 3,40]** | |
| p-Wert | **0,009** | |
| ARD [95% KI] | **22,31% [8,12%; 36,49%]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 6*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 23 (39,0) | 63 (59,4) |
| OR [95% KI] | **2,29 [1,20; 4,40]** | |
| p-Wert | **0,012** | |
| RR [95% KI] | **1,52 [1,07; 2,18]** | |
| p-Wert | **0,020** | |
| ARD [95% KI] | **20,45% [4,89%; 36,02%]** | |
| p-Wert | **0,012** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 14 (23,7) | 54 (50,9) |
| OR [95% KI] | **3,34 [1,64; 6,79]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| RR [95% KI] | **2,15 [1,31; 3,52]** | |
| p-Wert | **0,002** | |

| | | |
|---|---|---|
| ARD [95% KI] | **27,21% [12,78; 41,65%]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 8*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 25 (42,4) | 66 (62,3) |
| OR [95% KI] | **2,24 [1,17; 4,29]** | |
| p-Wert | **0,015** | |
| RR [95% KI] | **1,47 [1,05; 2,05]** | |
| p-Wert | **0,023** | |
| ARD [95% KI] | **19,89% [4,27%; 35,52%]** | |
| p-Wert | **0,014** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 15 (25,4) | 55 (51,9) |
| OR [95% KI] | **3,16 [1,57; 6,36]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| RR [95% KI] | **2,04 [1,27; 3,28]** | |
| p-Wert | **0,003** | |
| ARD [95% KI] | **26,46% [11,84%; 41,09%]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 10*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 29 (49,2) | 70 (66,0) |
| OR [95% KI] | **2,01 [1,05; 3,85]** | |
| p-Wert | **0,035** | |
| RR [95% KI] | **1,34 [1,00; 1,80]** | |
| p-Wert | **0,048** | |
| ARD [95% KI] | **16,89% [1,26%; 32,51%]** | |
| p-Wert | **0,034** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 17 (28,8) | 58 (54,7) |
| OR [95% KI] | **2,99 [1,51; 5,90]** | |
| p-Wert | **0,002** | |

| | | |
|---|---|---|
| RR [95% KI] | **1,90 [1,23; 2,94]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| ARD [95% KI] | **25,90% [10,96%; 40,85%]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 15*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 34 (57,6) | 84 (79,2) |
| OR [95% KI] | **2,81 [1,40; 5,64]** | |
| p-Wert | **0,004** | |
| RR [95% KI] | **1,38 [1,08; 1,75]** | |
| p-Wert | **0,009** | |
| ARD [95% KI] | **21,62% [6,83%; 36,40%]** | |
| p-Wert | **0,003** | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 21 (35,6) | 69 (65,1) |
| OR [95% KI] | **3,37 [1,73; 6,57]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| RR [95% KI] | **1,83 [1,26; 2,65]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| ARD [95% KI] | **29,50% [14,28%; 44,72%]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 20*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 42 (71,2) | 87 (82,1) |
| OR [95% KI] | 1,85 [0,87; 3,93] | |
| p-Wert | 0,107 | |
| RR [95% KI] | 1,15 [0,96; 1,39] | |
| p-Wert | 0,132 | |
| ARD [95% KI] | 10,89% [-2,78%; 24,56%] | |
| p-Wert | 0,106 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 24 (40,7) | 74 (69,8) |

| | | |
|---|---|---|
| OR [95% KI] | **3,37 [1,73; 6,56]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| RR [95% KI] | **1,72 [1,23; 2,39]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| ARD [95% KI] | **29,13% [13,85%; 44,41%]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 30*** [a, c] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 55 (93,2) | 95 (89,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 51 (86,4) | 92 (86,8) |
| OR [95% KI] | 1,03 [0,41; 2,62] | |
| p-Wert | 0,949 | |
| RR [95% KI] | 1,00 [0,89; 1,14] | |
| p-Wert | 0,949 | |
| ARD [95% KI] | 0,35% [-10,50%; 11,21%] | |
| p-Wert | 0,949 | |
| Woche 66 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 85 (80,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 30 (50,8) | 80 (75,5) |
| OR [95% KI] | **2,97 [1,51; 5,84]** | |
| p-Wert | **0,002** | |
| RR [95% KI] | **1,48 [1,13; 1,95]** | |
| p-Wert | **0,005** | |
| ARD [95% KI] | **24,62% [9,46%; 39,78%]** | |
| p-Wert | **0,001** | |

a: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Full Analysis Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

b: *Post-hoc*-Analyse.

c: Berechnung des OR und RR als *Post-hoc*-Analyse.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

In der Inotersen-Behandlungsgruppe ist die Anzahl der Responder über alle Schwellenwerte für den mNIS+7 und den NIS+7 höher als in der Gruppe Placebo-behandelter Patienten. Für die Woche 66 konnte bei der Responderanalyse des mNIS+7-Gesamtwertes ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten unter Inotersen für die Schwellenwerte von ≤ 2 bis ≤ 30 gezeigt werden. Des Weiteren konnte für Woche 35 für die Mehrzahl der Schwellenwerte ebenfalls ein signifikanter Vorteil für mit Inotersen behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten unter Placebo festgestellt werden. Die Ergebnisse der Responderanalyse des NIS+7-

Gesamtwertes bestätigen die positiven Ergebnisse des mNIS+7 und zeigten für Woche 66 einen signifikanten Vorteil der Patienten unter Inotersen im Vergleich zu Patienten der Placebo-Behandlungsgruppe für die Schwellenwerte von ≤ 4 bis ≤ 30 (Tabelle 4-28). Die Verbesserung der polyneuropathischen Symptome gemessen anhand des NIS+7 und des mNIS+7 ist damit als klinisch relevant einzustufen.

**Zusammenfassung**

Die Ergebnisse des mNIS+7 und des NIS+7 zur Veränderung der polyneuropathischen Symptome zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome der Patienten der Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Patienten unter Placebo. Die Ergebnisse werden als klinisch relevant gewertet, da die Responderanalysen für verschiedene Schwellenwerte vor allem für den mNIS+7-Gesamtwert einen signifikanten Vorteil für Inotersen aufweisen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 bereits beschrieben ist der mNIS+7 für die Einschätzung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-PN besser geeignet als der NIS+7, die Responderanalysen des NIS+7-Geamtwertes bestätigen darüber hinaus aber die mit der Erhebung des mNIS+7 gezeigten Effekte.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.4 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Der PND-Wert gibt eine Einschätzung der Gehfähigkeit eines Patienten an und spiegelt so die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten wider. Die periphere Neuropathie eines Patienten wird dabei auf einer Skala von I–IV eingestuft und erlaubt eine Einteilung in 5 Krankheitsstadien: Stadium I – Sensorische Störungen in den Gliedmaßen ohne motorische Störung; Stadium II – Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig; Stadium IIIA – Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke; Stadium IIIB – Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken; Stadium IV – Rollstuhl notwendig oder bettlägerig.<br>Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurden zwei Responsekriterien festgelegt, die Verbesserung um ein oder mehrere Stadien („Verbessert“ [< 0]) bzw. die Verbesserung um |

| | |
|---|---|
| | ein oder mehr Stadien oder das Verbleiben im gleichen Stadium („Verbessert oder Gleichbleibend“ [≤ 0]). Die Verbesserung oder das Verbleiben in einem Stadium wird als für den Patienten wahrnehmbare Veränderung gewertet.<br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Die absolute und relative Häufigkeit der Veränderung des PND-Wertes in den Kategorien „Verbessert“, „Gleichbleibend“, „Verschlechtert“, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 65.<br>• Responderanalyse für das Responsekriterium „Verbessert“ (< 0) zu Woche 35 und Woche 65.<br>• Responderanalyse für das Responsekriterium „Verbessert oder Gleichbleibend“ (≤ 0) zu Woche 35 und Woche 65.<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der PND-Wert wurde als Basiswert zu Beginn der Studie, zu Woche 35 (Tag 240 [210–270]) und zum Ende der Behandlung zu Woche 65 (Tag 449 [397–501]) erfasst.<br>• Falls in einem Zeitraum mehrere Erhebungen lagen, wurde der Wert verwendet, welcher zeitlich am nächsten am Zieltag lag. Falls zwei Tage gleich nah am Zieltag lagen, wurde der schlechtere Wert verwendet.<br>• Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu 52 Tage nach der letzten Dosierung erhoben wurden.<br>• Der Nenner ist die Anzahl der Patienten in der FAS-Population, die keine fehlenden Basiswerte und keine fehlenden Werte zu den weiteren Messzeitpunkten hatten.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Fehlende Werte wurden nicht imputiert. |
| NEURO-TTR OLE | Hier dargestellt sind lediglich die Unterschiede zu der für die Studie NEURO-TTR beschriebenen Operationalisierung. Für die vorliegende Zwischenauswertung liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt nach 78 Wochen vor.<br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Die absolute und relative Häufigkeit der Veränderung des PND-Wertes in den Kategorien „Verbessert“, „Gleichbleibend“, „Verschlechtert“, jeweils von dem Basiswert NEURO-TTR zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE Messzeitpunkt 1), Woche 52 (NEURO-TTR OLE Messzeitpunkt 2) und Woche 78 (NEURO-TTR OLE Messzeitpunkt 3).<br>• Die absolute und relative Häufigkeit der Veränderung des PND-Wertes in den Kategorien „Verbessert“, „Gleichbleibend“, „Verschlechtert“, jeweils von dem Basiswert NEURO-TTR OLE zu Woche 26, Woche 52 und Woche 78.<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der Basiswert war definiert als der zuletzt erhobene Wert vor der ersten Dosierung in der Studie NEURO-TTR OLE, musste aber innerhalb von 90 Tagen vor dem ersten Studientag der Studie NEURO-TTR OLE erhoben werden.<br>• Der PND-Wert wurde zu Woche 26 [Tag 176 (146–206)], Woche 52 [Tag 358 (328–388)] und Woche 78 [Tag 540 (510–570)] erhoben.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Fehlende Werte wurden nicht imputiert. |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| NEURO-TTR OLE | - [a, b] | Nein [a] | Nein [a] | Ja | Ja | Hoch |

a: Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie.

b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der FAS-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%), daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes“ der Studie NEURO-TTR OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse des PND-Wertes im Studienbericht dargestellt wurden, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Polyneuropathy Disability (PND)-Wertes" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der PND-Wert gibt eine Einschätzung der Gehfähigkeit eines Patienten an und spiegelt so die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten wider. Die periphere Neuropathie eines Patienten wird dabei auf einer Skala von I–IV eingestuft und erlaubt eine Einteilung in 5 Krankheitsstadien (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [3, 22].

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Form einer Veränderung des PND-Wertes (Verbessert, Gleichbleibend, Verschlechtert) im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt. Außerdem dargestellt werden Ergebnisse der Veränderung des PND-Wertes, der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE (Tabelle 4-31). Des Weiteren werden Responderanalysen für die Veränderung des PND-Wertes der Studie NEURO-TTR dargestellt (Tabelle 4-32).

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des PND-Wertes**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo N = 59** | **Inotersen N = 106** |
| ***Veränderung des PND-Wertes*** | | |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 93 (87,74) |
| Verbessert, n (%) [a] | 3 (5,3) | 9 (9,7) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 43 (75,4) | 72 (77,4) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 11 (19,3) | 12 (12,9) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 86 (81,13) |
| Verbessert, n (%) [a] | 2 (3,8) | 9 (10,5) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 37 (71,2) | 56 (65,1) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 13 (25,0) | 21 (24,4) |

a: Der Nenner ist die Anzahl der Patienten in der FAS-Population, die keine fehlenden Basiswerte und keine fehlenden Werte zu den weiteren Messzeitpunkten hatten.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N (Zahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten) bzw. n (im Fall der Kategorien „Verbessert", „Gleichbleibend", „Verschlechtert")

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo-Inotersen N = 31** | **Inotersen-Inotersen N = 55** |
| ***Veränderung des PND-Wertes vom Basiswert NEURO-TTR*** [a] | | |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 28 (90,32) | 52 (94,55) |
| Verbessert, n (%) [a] | 2 (7,1) | 5 (9,6) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 15 (53,6) | 33 (63,5) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 11 (39,3) | 14 (26,9) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Verbessert, n (%) [a] | 1 (5,3) | 5 (11,4) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 7 (36,8) | 30 (68,2) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 11 (57,9) | 9 (20,5) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 28 (50,91) |
| Verbessert, n (%) [a] | 0 (0,0) | 1 (3,6) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 5 (45,5) | 16 (57,1) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 6 (54,5) | 11 (39,3) |
| ***Veränderung des PND-Wertes vom Basiswert NEURO-TTR OLE*** [a] | | |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 28 (90,32) | 52 (94,55) |
| Verbessert, n (%) [a] | 3 (10,7) | 5 (9,6) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 20 (71,4) | 38 (73,1) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 5 (17,9) | 9 (17,3) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Verbessert, n (%) [a] | 0 (0,0) | 5 (11,4) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 13 (68,4) | 29 (65,9) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 6 (31,6) | 10 (22,7) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 28 (50,91) |
| Verbessert, n (%) [a] | 0 (0,0) | 2 (7,1) |
| Gleichbleibend, n (%) [a] | 8 (72,7) | 14 (50,0) |
| Verschlechtert, n (%) [a] | 3 (27,3) | 12 (42,9) |

a: Der Nenner ist die Anzahl der Patienten in der FAS-Population, die keine fehlenden Basiswerte und keine fehlenden Werte zu den weiteren Messzeitpunkten hatten.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N (Zahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten) bzw. n (im Fall der Kategorien „Verbessert", „Gleichbleibend", „Verschlechtert")

Für die Veränderung des PND-Wertes im Verlauf der Studie NEURO-TTR zeigte sich für die Woche 35 ein vergleichbarer Anteil an Patienten in beiden Behandlungsgruppen, bei denen es keine Veränderung im Vergleich zum Basiswert gab (Inotersen, n [%]: 72 [77,4]; Placebo, n [%]: 43 [75,4]). Für die Woche 65 gab es bei einem höheren Anteil an Patienten unter Inotersen (10,5%) eine Verbesserung im PND-Wert im Vergleich zu den Patienten unter Placebo (3,8%).

Für die Veränderung des PND-Wertes vom Basiswert der Studie NEURO-TTR im Verlauf der Studie NEURO-TTR OLE zeigt sich, dass sich für alle Messzeitpunkte der Studie NEURO-TTR OLE bei einem höheren Anteil an Patienten der Gruppe Inotersen-Inotersen der PND-Wert nicht veränderte oder verbesserte als für Patienten in der Gruppe Placebo-Inotersen. Auch die Ergebnisse der Veränderung des PND-Wertes vom Basiswert der NEURO-TTR OLE Studie bestätigen dies und zeigen für Woche 52 und 78 einen höheren Anteil an Patienten der Gruppe Inotersen-Inotersen die sich verbesserten im Vergleich zu den Patienten in der Gruppe Placebo-Inotersen (Tabelle 4-31).

**Responderanalysen**

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurde eine Responderanalyse durchgeführt. Als Responsekriterium wurde die Verbesserung um ein oder mehrere Stadien („Verbessert" [< 0]) bzw. die Verbesserung um ein oder mehrere Stadien oder das Verbleiben im gleichen Stadium („Verbessert oder Gleichbleibend" [≤ 0]) festgelegt. Die Verbesserung oder das Verbleiben in einem Stadium wird als für den Patienten wahrnehmbare Veränderung gewertet.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes – Responderanalysen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***Responderanalyse Veränderung des PND-Wertes, Responsekriterium < 0*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 57 (96,6) | 93 (87,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 3 (5,1) | 9 (8,5) |
| OR [95% KI] | 1,73 [0,45; 6,66] | |
| p-Wert | 0,424 | |

| | | |
|---|---|---|
| RR [95% KI] | 1,67 [0,47; 5,93] | |
| p-Wert | 0,428 | |
| ARD [95% KI] | 3,41% [-4,31%; 11,12%] | |
| p-Wert | 0,421 | |
| Woche 65 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 86 (81,1) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 2 (3,4) | 9 (8,5) |
| OR [95% KI] | 2,64 [0,55; 12,67] | |
| p-Wert | 0,224 | |
| RR [95% KI] | 2,50 [0,56; 11,21] | |
| p-Wert | 0,230 | |
| ARD [95% KI] | 5,10% [-1,93%; 12,13%] | |
| p-Wert | 0,209 | |
| ***Responderanalyse Veränderung des PND-Wertes, Responsekriterium ≤ 0*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 57 (96,6) | 93 (87,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 46 (78,0) | 81 (76,4) |
| OR [95% KI] | 0,92 [0,43; 1,96] | |
| p-Wert | 0,821 | |
| RR [95% KI] | 0,98 [0,83; 1,16] | |
| p-Wert | 0,819 | |
| ARD [95% KI] | -1,55% [-14,86%; 11,76%] | |
| p-Wert | 0,821 | |
| Woche 65 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 52 (88,1) | 86 (81,1) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 39 (66,1) | 65 (61,3) |
| OR [95% KI] | 0,81 [0,42; 1,58] | |
| p-Wert | 0,542 | |
| RR [95% KI] | 0,93 [0,73; 1,18] | |
| p-Wert | 0,535 | |
| ARD [95% KI] | -4,78% [-20,01%; 10,45%] | |
| p-Wert | 0,543 | |

a: *Post-hoc*-Analyse. Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Full Analysis Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Die Ergebnisse der Responderanalyse für einen Schwellenwert von < 0 zeigen, dass im Verlauf der NEURO-TTR Studie zu Woche 35 und 65 in der Inotersen-Behandlungsgruppe eine höhere Anzahl an Respondern waren als in der Gruppe Placebo-behandelter Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht gefunden werden. Auch für den Schwellenwert von ≤ 0 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

**Zusammenfassung**

Für die Veränderung des PND-Wertes konnte eine positive Tendenz für die Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich Placebo im Verlauf der Studie NEURO-TTR gezeigt werden. Die Ergebnisse der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE bestätigen diese positive Tendenz. Ein klinisch relevanter Unterschied im Rahmen der Responderanalyse konnte nicht gezeigt werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der PND-Wert stark abhängig von der Gehfähigkeit des jeweiligen Patienten ist und somit keine adäquate Einschätzung des Krankheitszustandes und der polyneuropathischen Symptome insgesamt wiedergibt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.5 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Der NSC beinhaltet 38 Fragen zur Bestimmung von Schwäche (*Muscle Weakness*; Frage 1–19) sowie sensorischen (*Sensory*; Frage 20–29) und autonomen (*Autonomic*; Frage 30–38) Symptomen. Dabei können die Domänen der sensorischen und autonomen Symptome noch in die Domänen „Ssensorische Symptome – Hypo / Verlust des Empfindens“ (*Sensory Domain – Hypo / Loss of Sensation*) und „Sensorische Symptome – Parästhesie / Überempfindlichkeit“ (*Sensory Domain – Paresthesia / Hyper Sensation*) sowie „Autonome Symptome – Gastrointestinal / Harninkontinenz“ (*Autonomic Domain – Gastrointestinal (GI) and Urinary Incontinence*) und „Autonome Symptome – Andere als Gastrointestinal / Harninkontinenz“ (*Autonomic Domain – Other than Gastrointestinal (GI) and Urinary Incontinence*) unterteilt werden. Bei diesem Test bestimmt ein Neurologe, ob ein Symptom vorhanden ist (ja / nein) und den Schweregrad des Symptoms (leicht [+1], moderat [+2], stark [+3]). Der Gesamtwert des NSC wird bestimmt durch die Berechnung der Anzahl an |

Symptomen und deren Schweregrad (Wertung 0–3) und kann dabei einen Wert von 0–144 annehmen. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Zunahme der Symptome und damit eine Verschlechterung für den Patienten.

*In diesem Dossier werden dargestellt:*

- Veränderung der Werte der 5 NSC-Domänen sowie der Veränderung des NSC-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.

*Zeitraum der Endpunkterhebung:*

- Der Basiswert ist definiert als Mittelwert von zwei Erhebungen, welche innerhalb von 60 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurden.
- Der NSC wurde in Woche 35 (Tag 239 [209–269]) einmal erhoben.
- Der NSC wurde in Woche 66 (Tag 456 [Tag 411–501]) ebenfalls zweimal erhoben und für die Auswertung der Mittelwert beider Messungen verwendet.
- Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu 52 Tage nach der letzten Dosierung erhoben wurden.

*Imputation fehlender Werte:*

- Ersetzungsstrategien wurden wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) näher spezifiziert eingesetzt. Im *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM)-Modell wurden fehlende Werte für den Gesamtwert nicht expliziert imputiert. Sollten nur Werte für einzelne Subkomponenten eines Endpunktes fehlen, werden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen

Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der FAS-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%), daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der NSC beinhaltet 38 Fragen zur Bestimmung von Schwäche (*Muscle Weakness*; Frage 1–19) sowie sensorischen (*Sensory*; Frage 20–29) und autonomen (*Autonomic*; Frage 30–38) Symptomen. Dabei sind die Domänen der sensorischen und autonomen Symptome noch in die Domänen „Sensorische Symptome – Hypo / Verlust des Empfindens" (*Sensory Domain – Hypo / Loss of Sensation*) und „Sensorische Symptome – Parästhesie / Überempfindlichkeit" (*Sensory Domain – Paresthesia / Hyper Sensation*) sowie „Autonome Symptome – Gastrointestinal / Harninkontinenz" (*Autonomic Domain – Gastrointestinal (GI) and Urinary Incontinence*) und „Autonome Symptome – Andere als Gastrointestinal / Harninkontinenz" (*Autonomic Domain – Other than Gastrointestinal (GI) and Urinary Incontinence*) unterteilt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für den NSC-Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt (Tabelle 4-35).

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des NSC**

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***NSC-Gesamtwert*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 22,92 (12,725) | 24,92 (13,354) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 27,20 (15,324) | 25,38 (13,214) |

| | | |
|---|---|---|
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 4,25 (0,984) | 0,97 (0,776) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-3,28 [-5,70; -0,86]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,451 [0,116; 0,785]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 30,87 (16,256) | 25,62 (13,160) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 8,10 (1,121) | 1,77 (0,891) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-6,33 [-9,12; -3,55]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,796 [0,437; 1,152]** | |
| ***NSC – Muscle Weakness*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 7,68 (5,893) | 8,31 (6,277) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 9,89 (7,827) | 8,98 (7,373) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,51 (0,575) | 1,22 (0,450) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,30 [-2,71; 0,11] | |
| p-Wert | 0,071 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,291 [-0,041; 0,622] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 11,99 (7,926) | 8,99 (6,686) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 4,55 (0,546) | 1,48 (0,436) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-3,07 [-4,43; -1,72]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,866 [0,504; 1,224]** | |
| ***NSC – Sensory-Gesamtwert*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,52 (5,773) | 10,73 (6,038) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 11,21 (5,720) | 10,59 (5,435) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,65 (0,495) | -0,22 (0,388) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,87 [-2,08; 0,35] | |
| p-Wert | 0,162 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,230 [-0,102; 0,560] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 12,27 (6,459) | 10,81 (5,381) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,90 (0,527) | 0,00 (0,418) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,90 [-3,21; -0,59]** | |
| p-Wert | **0,005** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,459 [0,109; 0,808]** | |
| ***NSC – Sensory – Hypo/Loss of Sensation*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 4,31 (3,014) | 4,42 (3,137) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 4,64 (3,397) | 4,42 (3,178) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,32 (0,235) | -0,02 (0,184) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,33 [-0,91; 0,25] | |
| p-Wert | 0,258 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,205 [-0,127; 0,536] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 4,69 (3,263) | 4,84 (3,125) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,51 (0,214) | 0,47 (0,170) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,04 [-0,57; 0,49] | |
| p-Wert | 0,885 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,065 [-0,280; 0,410] | |

| | | |
|---|---|---|
| ***NSC – Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 6,21 (4,059) | 6,31 (3,984) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 6,57 (3,746) | 6,17 (3,729) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,32 (0,387) | -0,23 (0,302) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,55 [-1,50; 0,40] | |
| p-Wert | 0,250 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,178 [-0,153; 0,508] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 7,58 (4,537) | 5,97 (3,556) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,37 (0,431) | -0,51 (0,342) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,88 [-2,95; -0,81]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,518 [0,167; 0,868]** | |
| ***NSC – Autonomic-Gesamtwert*** [b] | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 4,72 (4,425) | 5,88 (4,800) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 6,09 (4,629) | 5,81 (4,425) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,05 (0,354) | 0,02 (0,278) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,03 [-1,90; -0,15]** | |
| p-Wert | **0,022** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,437 [0,102; 0,770]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 6,61 (4,996) | 5,82 (4,612) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,64 (0,400) | 0,28 (0,318) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-1,36 [-2,36; -0,36]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| Hedges' g [95% KI] | **0,445 [0,095; 0,794]** | |
| ***NSC – Autonomic – GI/Urinary Incontinence*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 0,91 (1,844) | 1,67 (2,421) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 1,23 (2,009) | 1,76 (2,342) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,19 (0,198) | 0,10 (0,155) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,09 [-0,58; 0,40] | |
| p-Wert | 0,721 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,176 [-0,155; 0,506] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 1,50 (2,331) | 1,55 (2,255) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,48 (0,224) | 0,01 (0,176) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,47 [-1,03; 0,08] | |
| p-Wert | 0,095 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,318 [-0,030; 0,664] | |
| ***NSC – Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 106 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 3,81 (3,471) | 4,21 (3,111) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 56 (94,92) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 4,86 (3,554) | 4,05 (3,116) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,85 (0,283) | -0,06 (0,221) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-0,91 [-1,61; -0,22]** | |
| p-Wert | **0,010** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,428 [0,094; 0,761]** | |

| Woche 66 | | |
|---|---|---|
| n (%) | 52 (88,14) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 5,11 (3,533) | 4,27 (3,275) |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,13 (0,293) | 0,27 (0,233) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-0,85 [-1,58; -0,13]** | |
| p-Wert | **0,022** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,363 [0,015; 0,710]** | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Die Veränderung der polyneuropathischen Symptome gemessen anhand des NSC-Gesamtwertes zeigte für die Woche 35 und 66 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo. Für 5 der 7 Domänen konnte für die Woche 66 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe festgestellt werden. Für die Domäne „*Autonomic – GI/Urinary Incontinence*" zeigte sich ein positiver Trend mit einem Vorteil für Patienten unter Inotersen für Woche 66 und einzig für die Domäne „*Sensory – Hypo/Loss of Sensation*" konnte für Woche 35 und 66 kein Vorteil für die Inotersen-Behandlungsgruppe gezeigt werden. Das Ergebnis der Veränderung des NSC-Gesamtwertes zu Woche 66 kann als klinisch relevant eingestuft werden, da gemessen am Hedges' g das untere Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g [95% KI]: 0,796 [0,437; 1,152]).

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen der Studie NEURO-TTR (siehe Tabelle 4-109) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurden im EPAR die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*) für Woche 66 dargestellt. Für den NSC-Gesamtwert sowie die im Studienbericht dargestellten NSC-Domänen gab es mit Ausnahme der NSC-Domäne *Autonomic – GI/Urinary Incontinence* (Differenz LS Mean [95% KI]: -0,53 [-1,01; -0,04], p = 0,034) und der NSC-Domäne *Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence* (Differenz LS Mean [95% KI]: -0,65 [-1,3; 0,01], p = 0,052) zwischen den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 6 und denen des MMRM-Modells keine Abweichung in den Signifikanzen. Sowohl die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 zeigen nur geringe Abweichungen

voneinander, wobei die NSC-Domäne *Autonomic – GI/Urinary Incontinence* in der Sensitivitätsanalyse 6 einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten unter Inotersen zeigt, welcher in den Ergebnissen des MMRM-Modells nicht abgebildet ist. Insgesamt sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 und die des MMRM-Modells als konsistente Ergebnisse anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.6 Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)"

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Der C-SSRS setzt sich aus 11 Kategorien zusammen: 5 Subtypen von Suizidgedanken, 5 Subtypen von suizidalem Verhalten sowie selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht. Bei diesem Fragebogen können binäre Antworten (ja / nein) gegeben werden. Im Folgenden werden die 11 Kategorien im Detail aufgeführt: Suizidgedanken (Kategorie 1: Todeswunsch; Kategorie 2: Unspezifische aktive Suizidgedanken; Kategorie 3: Aktive Suizidgedanken mit jeglichen Methoden [kein Plan], ohne Intention zu handeln; Kategorie 4: Aktive Suizidgedanken mit einiger Intention zu handeln, ohne spezifischen Plan; Kategorie 5: Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Intention), Suizidales Verhalten (Kategorie 6: Vorbereitendes Handeln oder Verhalten; Kategorie 7: Gescheiterter Versuch; Kategorie 8: Unterbrochener Versuch; Kategorie 9: Tatsächlicher Versuch [nicht tödlich verlaufen]; Kategorie 10: Vollständiger Suizid) und selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht (Kategorie 11: Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten).<br>In der Studie NEURO-TTR wurden insgesamt 8 zusammengefasste Werte ermittelt:<br>• Suizidgedanken: Ja-Antwort auf eine der 5 Fragen zu Suizidgedanken bei einer Messung nach Basiswert, unabhängig vom Basiswert selbst;<br>• Suizidales Verhalten: Ja-Antwort auf eine der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten bei einer Messung nach Basiswert, unabhängig vom Basiswert selbst;<br>• Suizidgedanken oder suizidales Verhalten: Ja-Antwort auf eine der 10 Fragen zu Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten bei einer Messung nach Basiswert, unabhängig vom Basiswert selbst;<br>• Therapiebedingte Suizidgedanken: Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Basiswert im Vergleich zum Suizidgedanken-Basiswert;<br>• Therapiebedingte schwerwiegende Suizidgedanken: Zunahme des maximalen |

Suizidgedanken-Wertes nach Basiswert auf 4–5 von einem Suizidgedanken-Basiswert von 0–3 (nicht schwerwiegende Suizidgedanken, nur Patienten mit einem Basiswert von 0–3 wurden für diese Analyse eingeschlossen);

- Entstehung von schweren Suizidgedanken: Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Basiswert auf 4–5 von einem Suizidgedanken-Basiswert von 0 (keine Suizidgedanken, nur Patienten mit einem Basiswert von 0 wurden für diese Analyse eingeschlossen);
- Verbesserung in Suizidgedanken im Vergleich zum Basiswert: Abnahme in dem zuletzt gemessenen Suizidgedanken-Wert im Vergleich zum Basiswert;
- Entstehung von suizidalem Verhalten: Auftreten von suizidalem Verhalten (Ja-Antwort in den Kategorien 6–10) nach Basiswert bei Patienten, die als Basiswert kein suizidales Verhalten hatten.

Als Gruppenvergleich wurden die Patienten mit einer Ja-Antwort bei einem Erhebungszeitpunkt nach der Basiserhebung dargestellt.

Der C-SSRS wurde in der Studie NEURO-TTR im Rahmen der Sicherheit erfasst.

*In diesem Dossier werden dargestellt:*

- Deskriptive Darstellung der Anzahl der Patienten mit einer Ja-Antwort zu einem Erhebungszeitpunkt nach dem Basiswert in den 11 Kategorien und den 8 zusammengefassten Werten: Suizidgedanken, Suizidales Verhalten, Suizidgedanken oder suizidales Verhalten, Therapiebedingte Suizidgedanken, Therapiebedingte schwerwiegende Suizidgedanken, Entstehung von schweren Suizidgedanken, Verbesserung in Suizidgedanken im Vergleich zum Basiswert, Entstehung von suizidalem Verhalten.
- Gruppenvergleich der Anzahl der Patienten mit einer Ja-Antwort bei einem Erhebungszeitpunkt nach der Basiserhebung.

*Zeitraum der Endpunkterhebung:*

- Der Basiswert ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation.
- Der C-SSRS wurde in Woche 13 (Tag 85 [55–115]), Woche 29 (Tag 197 [167–227]), Woche 47 (Tag 323 [293–353]) und Woche 65 (Tag 449 [419–479]) erhoben.
- Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu dem Tag, an dem der Patient seinen letzten Kontakt in der Studie hatte, erhoben wurden.

*Imputation fehlender Werte:*

- Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der Population des *Safety Set* wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Das *Safety Set* umfasst dabei 172 der insgesamt 173 randomisierten Patienten, daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der C-SSRS-Fragebogen wurde für die Studie NEURO-TTR im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erfasst und anhand des *Safety Set* ausgewertet. Der C-SSRS setzt sich aus 11 Kategorien zusammen: 5 Subtypen von Suizidgedanken, 5 Subtypen von suizidalem Verhalten sowie selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht. Bei diesem Fragebogen können binäre Antworten (ja / nein) gegeben werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten für die verschiedenen C-SSRS-Kategorien und zuvor festgelegten zusammengefassten C-SSRS-Werten im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt (Tabelle 4-38). Als Gruppenvergleich werden die Patienten mit einer Ja-Antwort bei einem Erhebungszeitpunkt nach der Basiserhebung dargestellt (Tabelle 4-39).

### Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des C-SSRS

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo N = 60** | **Inotersen N = 112** |
| ***C-SSRS – Kategorien*** | | |
| Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert [n (%)] | 10 (16,7) | 7 (6,3) |
| Suizidgedanken [n (%)] | 9 (15,0) | 7 (6,3) |
| Todeswunsch [n (%)] | 9 (15,0) | 7 (6,3) |
| Unspezifische aktive Suizidgedanken [n (%)] | 3 (5,0) | 2 (1,8) |
| Aktive Suizidgedanken mit jeglichen Methoden (kein Plan), ohne Intention zu handeln [n (%)] | 2 (3,3) | 2 (1,8) |
| Aktive Suizidgedanken mit einiger Intention zu handeln, ohne spezifischen Plan [n (%)] | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Intention [n (%)] | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Suizidales Verhalten [n (%)] | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Vorbereitendes Handeln oder Verhalten [n (%)] | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Gescheiterter Versuch [n (%)] | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Unterbrochener Versuch [n (%)] | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Tatsächlicher Versuch (nicht tödlich verlaufen) [n (%)] | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Vollständiger Suizid [n (%)] | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Andere [n (%)] | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten [n (%)] | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| ***C-SSRS – Zusammengefasste C-SSRS-Werte*** | | |
| Patienten mit einem Messwert im Studienverlauf [n] | 59 | 110 |
| Suizidales Verhalten [n (%)] | 9 (15,3) | 7 (6,4) |
| Suizidgedanken [n (%)] | 1 (1,7) | 0 |
| Suizidgedanken oder suizidales Verhalten [n (%)] | 9 (15,3) | 7 (6,4) |
| Patienten mit einem Basiswert und einem Messwert im Studienverlauf für Suizidgedanken [n (%)] | 59 | 110 |
| Therapiebedingte Suizidgedanken [n (%)] | 3 (5,1) | 6 (5,5) |
| Patienten mit einem Basiswert von 0–3 und einem Messwert für Suizidgedanken [n (%)] | 58 | 108 |
| Therapiebedingte schwerwiegende Suizidgedanken [n (%)] | 1 (1,7) | 0 (0,0) |

| | | |
|---|---|---|
| Patienten mit einem Basiswert von 0 und einem Messwert im Studienverlauf für Suizidgedanken [n (%)] | 51 | 100 |
| Entstehung von schweren Suizidgedanken [n (%)] | 1 (2,0) | 0 (0,0) |
| Patienten mit einem Basiswert und einem Messwert im Studienverlauf für Suizidales Verhalten [n (%)] | 59 | 110 |
| Verbesserung in Suizidgedanken im Vergleich zu Basiswert | 6 (10,2) | 10 (9,1) |
| Patienten ohne Suizidales Verhalten zum Basiswert und einem Messwert im Studienverlauf für Suizidales Verhalten [n (%)] | 57 | 109 |
| Entstehung von suizidalem Verhalten [n (%)] | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl auswertbaren Patienten pro Gruppe bzw. Anzahl der Patienten mit einer Ja-Antwort; %: bezogen auf N bzw. die jeweils auswertbare Anzahl an Patienten pro Gruppe

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) – Gruppenvergleich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo N = 60** | **Inotersen N = 112** |
| ***C-SSRS*** | | |
| Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert: n (%) | 10 (16,7) | 7 (6,3) |
| OR [95% KI] [a] | **0,33 [0,12; 0,93]** | |
| p-Wert | **0,035** | |
| RR [95% KI] [a] | **0,38 [0,15; 0,93]** | |
| p-Wert | **0,035** | |
| ARD [95% KI] [a] | **-10,42% [-20,86%; 0,02%]** | |
| p-Wert | **0,030** | |

a: *Post-hoc*-Analyse. Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Safety Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Ja-Antwort); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Für die Veränderung der Lebensqualität anhand des C-SSRS zeigte sich in der Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ein geringerer Anteil an Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert (Inotersen: 6,3%; Placebo: 16,7%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und wird als klinisch relevanter Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo eingestuft (Tabelle 4-39). Auch für eine Ja-Antwort in den einzelnen Kategorien Suizidgedanken und suizidales Verhalten war der Anteil der Patienten in der Gruppe Inotersen geringer als in der Gruppe der Patienten unter Placebo (Tabelle 4-38).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.7 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Der Norfolk QoL-DN-Fragebogen ist ein valider und reliabler krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer hATTR-PN. Der Fragebogen umfasst 35 Fragen und wird in 5 Domänen „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*“, „*Symptoms*“, „*Activities of Daily Living*“, „*Autonomic Neuropathy*“ und „*Small Fiber Neuropathy*” unterteilt. Die Ergebnisse der einzelnen Domänen werden in einem Gesamtwert dargestellt. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Verschlechterung für den Patienten.<br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Veränderung der Werte der 5 Domänen des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens sowie der Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 66.<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der Basiswert ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation.<br>• Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde in Woche 35 (Tag 239 [209–269]) und Woche 66 (Tag 456 [Tag 411–501] erhoben.<br>• Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu 52 Tage nach der letzten Dosierung erhoben wurden.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Ersetzungsstrategien wurden wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) näher spezifiziert eingesetzt. Im *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM)-Modell wurden fehlende Werte für den Gesamtwert nicht expliziert imputiert. Sollten nur Werte für einzelne Subkomponenten eines Endpunktes fehlen, werden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert. |
| NEURO-TTR OLE | Hier dargestellt sind lediglich die Unterschiede zu der für die Studie NEURO-TTR beschriebenen Operationalisierung. Für die vorliegende Zwischenauswertung liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt nach 78 Wochen vor.<br>*In diesem Dossier werden dargestellt:*<br>• Veränderung des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes von dem Basiswert NEURO-TTR zu |

Woche 66 (NEURO-TTR Messzeitpunkt), Woche 26 (NEURO-TTR OLE Messzeitpunkt 1), Woche 52 (NEURO-TTR OLE Messzeitpunkt 2) und Woche 78 (NEURO-TTR OLE Messzeitpunkt 3).

- Veränderung des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes von dem Basiswert NEURO-TTR OLE zu Woche 26, Woche 52 und Woche 78.

*Zeitraum der Endpunkterhebung:*

- Der Basiswert war definiert als der zuletzt erhobene Wert vor der ersten Dosierung in der Studie NEURO-TTR OLE, musste aber innerhalb von 90 Tagen vor dem ersten Studientag der Studie NEURO-TTR OLE erhoben werden.
- Der Norfolk QoL-DN-Fragebogen wurde in Woche 26 [Tag 176 (146–206)], Woche 52 [Tag 358 (328–388)] und Woche 78 [Tag 540 (510–570)] erhoben.

*Imputation fehlender Werte:*

- Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| NEURO-TTR OLE | - [a, b] | Nein [a] | Nein [a] | Ja | Ja | Hoch |

a: Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie.

b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der FAS-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2

näher erläutert. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%), daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“ der Studie NEURO-TTR OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse des Norfolk QoL-DN-Fragebogens im Studienbericht dargestellt wurden, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der Norfolk QoL-DN-Fragebogen ist ein valider und reliabler krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer hATTR-PN. Der Fragebogen umfasst 35 Fragen und wird in 5 Domänen „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*“, „*Symptoms*“, „*Activities of Daily Living*“, „*Autonomic Neuropathy*“ und „*Small Fiber Neuropathy*” unterteilt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für den Norfolk QoL-DN-Gesamtwert sowie den einzelnen Domänen im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt. Außerdem dargestellt werden Ergebnisse des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes, der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE (Tabelle 4-42).

**Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk QoL-DN-Fragebogens**

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***Norfolk QoL-DN-Gesamtwert*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 58 (98,31) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 48,60 (26,974) | 48,57 (28,184) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 54,20 (29,936) | 48,29 (28,153) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 6,95 (2,288) | 0,81 (1,811) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-6,14 [-11,77; -0,52]** | |
| p-Wert | **0,032** | |
| Hedges’ g [95% KI] [b] | **0,325 [-0,007; 0,655]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 84 (79,25) |
| Mittelwert (SD) | 59,63 (32,210) | 47,56 (28,771) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 12,67 (2,666) | 0,99 (2,117) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-11,68 [-18,29; -5,06]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges’ g [95% KI] [b] | **0,547 [0,194; 0,898]** | |
| ***Norfolk QoL-DN – Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 58 (98,31) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 24,42 (13,728) | 24,09 (15,427) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 27,82 (15,924) | 23,72 (14,928) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 4,26 (1,322) | 0,27 (1,044) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-3,99 [-7,25; -0,74]** | |
| p-Wert | **0,017** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,349 [0,017; 0,680]** | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 84 (79,25) |
| Mittelwert (SD) | 29,98 (16,234) | 23,35 (15,482) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 6,75 (1,491) | 0,43 (1,185) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-6,33 [-10,03; -2,62]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,523 [0,171; 0,874]** | |
| ***Norfolk QoL-DN – Symptoms*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 58 (98,31) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 10,68 (6,480) | 10,65 (6,080) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 11,06 (7,243) | 10,19 (5,627) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,68 (0,594) | -0,48 (0,470) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,15 [-2,62; 0,31] | |
| p-Wert | 0,122 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,249 [-0,081; 0,579] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 84 (79,25) |
| Mittelwert (SD) | 12,38 (7,671) | 9,96 (5,852) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,90 (0,671) | -0,90 (0,534) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-2,80 [-4,47; -1,13]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,521 [0,168; 0,871]** | |
| ***Norfolk QoL-DN – Activities of Daily Living*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 58 (98,31) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 6,41 (5,737) | 6,52 (5,910) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 7,58 (6,389) | 7,07 (6,372) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,39 (0,443) | 0,81 (0,352) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,58 [-1,67; 0,51] | |
| p-Wert | 0,292 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,162 [-0,168; 0,491] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 84 (79,25) |
| Mittelwert (SD) | 9,19 (6,496) | 6,76 (6,177) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,89 (0,503) | 0,79 (0,400) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **-2,10 [-3,34; -0,85]** | |
| p-Wert | **0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,515 [0,163; 0,866]** | |
| ***Norfolk QoL-DN – Autonomic Neuropathy*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 58 (98,31) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 1,84 (2,687) | 2,22 (2,818) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 2,23 (2,464) | 2,26 (2,523) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,30 (0,259) | 0,18 (0,204) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,12 [-0,76; 0,52] | |
| p-Wert | 0,708 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,103 [-0,226; 0,432] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 84 (79,25) |
| Mittelwert (SD) | 2,56 (2,913) | 2,14 (2,644) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,71 (0,312) | 0,11 (0,248) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,59 [-1,37; 0,18] | |
| p-Wert | 0,134 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,265 [-0,083; 0,612] | |

| | | |
|---|---|---|
| ***Norfolk QoL-DN – Small Fiber Neuropathy*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 58 (98,31) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 5,24 (4,540) | 5,09 (4,176) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 5,51 (4,918) | 5,05 (4,205) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,38 (0,403) | 0,10 (0,318) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,28 [-1,27; 0,72] | |
| p-Wert | 0,583 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,062 [-0,268; 0,391] | |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 52 (88,14) | 84 (79,25) |
| Mittelwert (SD) | 5,52 (5,066) | 5,35 (4,167) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,44 (0,430) | 0,56 (0,342) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,12 [-0,95; 1,19] | |
| p-Wert | 0,824 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,074 [-0,272; 0,420] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo-Inotersen N = 31** | **Inotersen-Inotersen N = 55** |
| ***Norfolk QoL-DN-Gesamtwert – Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | 49,06 (29,070) | 46,02 (27,467) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 66 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | 9,64 (23,291) | 0,39 (16,133) |

| | | |
|---|---|---|
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | 12,38 (21,829) | 2,60 (22,727) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 43 (78,18) |
| Mittelwert (SD) | 10,91 (26,769) | 5,38 (17,777) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | 16,57 (35,956) | 8,48 (18,658) |
| ***Norfolk QoL-DN–Gesamtwert – Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR OLE*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | 60,41 (32,580) | 46,64 (27,861) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | 0,98 (17,213) | 0,91 (12,730) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 43 (78,18) |
| Mittelwert (SD) | -3,47 (15,101) | 4,40 (14,455) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | 0,45 (9,321) | 3,83 (15,330) |

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; SD: Standardabweichung

Die Veränderung der Lebensqualität gemessen anhand des Gesamtwertes des Norfolk QoL-DN-Fragebogens zeigten sowohl in Woche 35 als auch in Woche 66 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe. Die adjustierten Behandlungsdifferenzen wiesen einen Unterschied von -6,14 (95% KI: [-11,77; -0,52], p = 0,032) für Woche 35 und -11,68 (95% KI: [-18,29; -5,06], p = < 0,001] für Woche 66 mit einem Vorteil für die Patienten unter Inotersen auf. Insgesamt zeigten 3 der 5 Domänen des Norfolk QoL-DN-Fragebogens („*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*", „*Symptoms*" und "*Activities of Daily Living*") zu Woche 66 einen statistisch signifikanten Unterschied in der adjustierten Behandlungsdifferenz mit einem Vorteil für Patienten unter Inotersen im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe. Für die Domäne „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*" zeigt sich zu Woche 35 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten unter Inotersen. Für die Domäne "*Autonomic Neuropathy*" konnte ein positiver Trend mit einem Vorteil für die Patienten unter Inotersen für beide Zeitpunkte festgestellt werden. Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Veränderung des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes zu Woche 66 zeigten eine positive Tendenz

zur klinischen Relevanz, da gemessen am Hedges' g das untere Konfidenzintervall um den Wert der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g [95% KI]: 0,547 [0,194; 0,898]).

Die Ergebnisse der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE belegen, dass Patienten der Gruppe Inotersen-Inotersen auch langfristig eine Verbesserung in der gemessenen Lebensqualität aufwiesen. Im Mittel verschlechterte sich der Norfolk QoL-DN-Gesamtwert bei Patienten der Gruppe Inotersen-Inotersen im Verlauf der Studie NEURO-TTR, angezeigt durch eine Zunahme um 0,39 Punkte. Im Verlauf der Studie NEURO-TTR OLE wurde eine mittlere Verschlechterung der Patienten in der Gruppe Inotersen-Inotersen im Norfolk QoL-DN-Gesamtwert um 3,83 Punkte festgestellt. Für die Ergebnisse der Gruppe Placebo-Inotersen zeigte sich eine Verlangsamung der Verschlechterung des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes im Verlauf der Studie NEURO-TTR OLE. Die Zunahme im Norfolk QoL-DN-Gesamtwert der Patienten in der Gruppe Placebo-Inotersen lag im Verlauf der Studie NEURO-TTR bei 9,64 Punkten (Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR zu Woche 66) und im Verlauf der Studie NEURO-TTR OLE bei 0,45 Punkten (Veränderung vom Basiswert NEURO-TTR OLE zu Woche 78) (Tabelle 4-42).

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen der Studie NEURO-TTR (siehe Tabelle 4-109) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurde in der SmPC [1] für den co-primären Endpunkt Norfolk QoL-DN-Gesamtwert zu Woche 66 das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*) dargestellt (Differenz LS Mean [95% KI]: -8,56 [-15,42; -1,71], p = 0,015). Dabei zeigen sowohl die Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 einen signifikanten Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu Patienten unter Placebo. Außerdem wurden im EPAR die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Woche 35 für den Norfolk QoL-DN-Gesamtwert und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 der Woche 66 für die Norfolk QoL-DN-Domänen dargestellt. Für die Ergebnisse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts zu Woche 35 zeigt sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis in der Sensitivitätsanalyse 6 (Differenz LS Mean [95% KI]: -4,69 [-10,56; 1,18], p = 0,116). Für die Norfolk-QoL-DN-Domänen gab es zwischen den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 6 und denen des MMRM-Modells keine Abweichung in den Signifikanzen. Sowohl die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 sind somit insgesamt als konsistent anzusehen. Für die Ergebnisse der Auswertung anhand des eCRF-Stratums ergab sich für die Sensitivitätsanalyse 9 (A*djustment for Pooled Site*) des Gesamtwertes eine leichte Abweichung in der adjustierten Behandlungsdifferenz zu Woche 35 im Vergleich zur in diesem Dossier dargestellten Auswertung anhand des IXRS-Stratums (IXRS-Stratum, Differenz LS Mean: -5,72, p = 0,069; eCRF-Stratum, Differenz LS Mean: -6,57, p = 0,036). Diese Abweichung wird jedoch als nicht relevant angesehen, zumal das eCRF-Stratum einen signifikanten Vorteil für Inotersen ausweist.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.8 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Der SF-36 ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieser Fragebogen beinhaltet die 8 Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ aufgeteilt werden. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary*, PCS) sowie zu einer psychischen (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskala zusammengefasst. Darüber hinaus wurde in diesem Dossier der Wert für die Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ auf einer Skala von 0–100 abgebildet, wobei dieser Wert nicht wie für die Darstellung der Domänen des SF-36 üblich transformiert wurde. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Verbesserung für den Patienten.<br>Für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse für die Zielpopulation wurde ein Schwellenwert von ≥ 3 bzw. ≥ 5 Punkten als geeignete MID für die Summenskalen PCS und MCS angesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben oder fehlende Daten für den Messzeitpunkt hatten, wurden als Nicht-Responder gewertet.<br>*In diesem Dossier dargestellt werden:*<br>• Veränderung der PCS- und MCS-Werte sowie Veränderung der Werte für die 8 individuellen Domänen und des nicht transformierten Wertes der Domäne „Psychisches Wohlbefinden“, jeweils vom Basiswert zu Woche 35 und Woche 65<br>• Responderanalysen für die MIDs ≥ 3 und ≥ 5 (siehe Abschnitt 4.2.5.2)<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Zum Gruppenvergleich wurde der SF-36 an Tag 1 vor der ersten Dosierung (Basiswert), Woche 35 (Tag 240 [Tag 210–270]) und Woche 65 (Tag 449 [Tag 397–501]) erhoben. Die Analyse basiert auf Daten, die bis zu 52 Tage nach der letzten Dosierung erhoben wurden.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Ersetzungsstrategien wurden wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) näher spezifiziert eingesetzt. Im *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM)-Modell für den Gesamtwert wurden fehlende Werte nicht expliziert imputiert. Sollten nur Werte für |

| | |
|---|---|
| | einzelne Subkomponenten eines Endpunktes fehlen, werden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert. |
| NEURO-TTR OLE | Hier dargestellt sind lediglich die Unterschiede zu der für die Studie NEURO-TTR beschriebenen Operationalisierung.<br>*In diesem Dossier dargestellt werden:*<br>• Veränderung der PCS- und MCS-Werte sowie Veränderung des nicht transformierten Wertes der Domäne „Psychisches Wohlbefinden“, jeweils vom Basiswert der Indexstudie NEURO-TTR oder der Studie NEURO-TTR OLE zu Woche 26, Woche 52 und Woche 78<br>*Zeitraum der Endpunkterhebung:*<br>• Der SF-36 wurde Woche 26 (Tag 176 [Tag 146–206]), Woche 52 (Tag 358 [Tag 328–388]) und Woche 78 (Tag 540 [Tag 510–570]) erhoben. Der Basiswert war definiert als der zuletzt erhobene Wert vor der ersten Dosierung in der Studie NEURO-TTR OLE, musste aber innerhalb von 90 Tagen vor dem ersten Studientag der Studie NEURO-TTR OLE erhoben werden.<br>*Imputation fehlender Werte:*<br>• Fehlende Werte wurden nicht imputiert. |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| NEURO-TTR OLE | - [a, b] | Nein [a] | Nein [a] | Ja | Ja | Hoch |

a: Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie.

b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ der

Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der FAS-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Die Mehrheit der randomisierten Probanden wurde in die FAS-Population eingeschlossen (95,4%), daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ der Studie NEURO-TTR OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurden, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der SF-36 gilt als etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und umfasst 36 Fragen, die in 8 Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ aufgeteilt werden. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary*, PCS) sowie zu einer psychischen (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskala zusammengefasst.

Nachfolgend werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für die verschiedenen Domänen sowie die PCS und MCS im Rahmen der Studie NEURO-TTR dargestellt. Darüber hinaus wurde in diesem Dossier der Wert für die Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ auf einer Skala von 0–100 abgebildet, wobei dieser Wert nicht wie für die Darstellung der Domänen des SF-36 üblich transformiert wurde. Außerdem dargestellt werden Ergebnisse der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE (Tabelle 4-45). Des Weiteren werden Responderanalysen für den PCS und MCS der Studie NEURO-TTR dargestellt (Tabelle 4-46).

**Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 37,19 (9,926) | 35,65 (8,837) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 36,24 (10,502) | 36,16 (9,004) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,79 (0,802) | 0,46 (0,639) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,24 [-0,74; 3,23] | |
| p-Wert | 0,218 | |
| Hedges’ g [95% KI] [b] | 0,226 [-0,104; 0,556] | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 33,38 (10,719) | 35,76 (9,607) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | -3,65 (1,011) | -0,05 (0,802) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **3,59 [1,07; 6,12]** | |
| p-Wert | **0,006** | |
| Hedges’ g [95% KI] [b] | **0,543 [0,188; 0,896]** | |
| ***SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 50,61 (10,714) | 51,04 (9,241) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 48,75 (11,877) | 51,64 (9,754) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | -1,98 (1,049) | 1,18 (0,827) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **3,16 [0,57; 5,76]** | |
| p-Wert | **0,017** | |
| Hedges’ g [95% KI] [b] | **0,390 [0,057; 0,721]** | |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 49,68 (11,754) | 52,42 (9,311) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | -1,35 (1,121) | 1,07 (0,888) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 2,42 [-0,37; 5,22] | |
| p-Wert | 0,088 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,239 [-0,111; 0,588] | |
| ***SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 36,72 (10,638) | 34,68 (9,752) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 34,78 (11,538) | 34,76 (10,744) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -1,61 (0,906) | -0,21 (0,722) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,40 [-0,85; 3,65] | |
| p-Wert | 0,220 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,227 [-0,104; 0,556] | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 30,75 (11,692) | 34,66 (10,074) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -5,44 (0,901) | -0,51 (0,722) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **4,93 [2,69; 7,17]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,786 [0,424; 1,145]** | |
| ***SF-36 – Körperliche Rollenfunktion*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 38,20 (10,182) | 37,37 (10,651) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 35,80 (11,677) | 37,89 (10,816) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -2,37 (1,130) | 0,55 (0,893) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **2,92 [0,12; 5,71]** | |
| p-Wert | **0,041** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,337 [0,006; 0,668]** | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 34,79 (11,625) | 38,00 (10,444) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -3,80 (1,151) | 0,58 (0,915) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **4,38 [1,51; 7,26]** | |
| p-Wert | **0,003** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,515 [0,160; 0,867]** | |
| ***SF-36 – Emotionale Rollenfunktion*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 45,66 (11,058) | 45,62 (10,157) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 43,28 (12,450) | 46,27 (11,485) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -2,41 (1,413) | 0,95 (1,114) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 3,36 [-0,14; 6,85] | |
| p-Wert | 0,060 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,310 [-0,022; 0,640] | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 42,31 (13,350) | 46,75 (10,983) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -3,72 (1,395) | 0,88 (1,106) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **4,60 [1,13; 8,07]** | |
| p-Wert | **0,010** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,412 [0,060; 0,763]** | |
| ***SF-36 – Vitalität*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 46,51 (11,053) | 46,01 (9,965) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 45,35 (10,261) | 46,06 (9,619) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -1,14 (0,992) | 0,18 (0,783) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,32 [-1,14; 3,77] | |
| p-Wert | 0,291 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,180 [-0,150; 0,509] | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 44,44 (10,954) | 45,54 (9,384) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -2,14 (1,076) | -0,71 (0,852) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,43 [-1,25; 4,11] | |
| p-Wert | 0,293 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,168 [-0,181; 0,516] | |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 48,87 (10,183) | 49,42 (9,047) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 47,79 (11,763) | 50,62 (9,238) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -1,34 (0,926) | 1,46 (0,731) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **2,81 [0,53; 5,09]** | |
| p-Wert | **0,016** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,404 [0,071; 0,735]** | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 48,25 (10,306) | 51,36 (8,858) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -1,30 (1,088) | 1,35 (0,861) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 2,65 [-0,06; 5,36] | |
| p-Wert | 0,055 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,253 [-0,097; 0,602] | |

| | | |
|---|---|---|
| ***SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 44,51 (10,707) | 43,73 (10,674) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 41,77 (11,397) | 43,72 (10,614) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -2,51 (1,101) | 0,57 (0,871) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **3,08 [0,36; 5,80]** | |
| p-Wert | **0,027** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,363 [0,031; 0,694]** | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 42,00 (12,215) | 44,78 (10,104) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -2,48 (1,211) | 0,65 (0,959) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **3,12 [0,11; 6,14]** | |
| p-Wert | **0,042** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,350 [-0,001; 0,700]** | |
| ***SF-36 – Körperliche Schmerzen*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 104 (98,11) |
| Mittelwert (SD) | 42,62 (10,397) | 43,65 (9,797) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 43,03 (11,313) | 45,61 (9,597) |
| n (%) | 57 (96,61) | 93 (87,74) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -0,06 (1,005) | 2,17 (0,796) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 2,22 [-0,27; 4,71] | |
| p-Wert | 0,080 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,281 [-0,051; 0,612] | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 40,83 (10,447) | 45,00 (9,865) |
| n (%) | 57 (96,61) | 93 (87,74) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -2,25 (1,139) | 1,26 (0,906) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | **3,52 [0,67; 6,37]** | |
| p-Wert | **0,016** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,433 [0,080; 0,785]** | |
| ***SF-36 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 43,14 (9,067) | 40,84 (8,801) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 42,74 (10,057) | 41,00 (9,361) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -0,16 (0,933) | 0,20 (0,741) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,36 [-1,96; 2,68] | |
| p-Wert | 0,759 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,128 [-0,202; 0,457] | |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 42,15 (11,165) | 41,32 (10,226) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a, b] | -1,16 (1,123) | -0,02 (0,888) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,14 [-1,67; 3,95] | |
| p-Wert | 0,424 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,156 [-0,193; 0,504] | |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert*** | | |
| Basiswert | | |
| n (%) | 59 (100,00) | 105 (99,06) |
| Mittelwert (SD) | 71,19 (19,461) | 72,24 (17,292) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 57 (96,61) | 95 (89,62) |
| Mittelwert (SD) | 69,12 (22,483) | 74,53 (17,656) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | -2,57 (1,769) | 2,80 (1,398) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | **5,37 [1,00; 9,73]** | |
| p-Wert | **0,016** | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | **0,404 [0,071; 0,735]** | |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 65 | | |
| n (%) | 51 (86,44) | 85 (80,19) |
| Mittelwert (SD) | 70,00 (19,698) | 75,94 (16,929) |
| n (%) | 57 (96,61) | 94 (88,68) |
| LS Mean (SE) [a] | -2,48 (2,079) | 2,59 (1,645) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 5,07 [-0,11; 10,25] | |
| p-Wert | 0,055 | |
| Hedges' g [95% KI] [b] | 0,253 [-0,097; 0,602] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo-Inotersen N = 31** | **Inotersen-Inotersen N = 55** |
| ***SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS) vom Basiswert NEURO-TTR*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 37,416 (9,5023) | 36,092 (8,7870) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 35 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | -0,871 (6,2936) | 0,415 (6,0000) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 65 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | -3,173 (7,2439) | -0,056 (6,4560) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | -4,261 (5,2410) | -0,756 (7,5677) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | -2,828 (5,5339) | 0,527 (7,2971) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | -3,112 (5,0576) | -0,080 (8,1118) |

| | | |
|---|---|---|
| ***SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS) vom Basiswert NEURO-TTR OLE*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 30 (96,77) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | 33,865 (10,6316) | 35,866 (9,3355) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 28 (90,32) | 52 (94,55) |
| Mittelwert (SD) | -0,789 (5,5873) | -0,257 (5,3815) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 18 (58,06) | 43 (78,18) |
| Mittelwert (SD) | -0,331 (7,0571) | 0,450 (5,3285) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | -0,987 (5,4402) | 0,365 (5,4747) |
| ***SF-36 – Psychische Summenskala (MCS) vom Basiswert NEURO-TTR*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 52,183 (10,0884) | 50,371 (8,8235) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 35 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | -2,635 (6,0444) | 1,862 (8,3617) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 65 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | -2,382 (7,4073) | 2,007 (6,7847) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 54 (98,18) |
| Mittelwert (SD) | -2,896 (9,2905) | -0,051 (8,1995) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | -3,965 (10,2776) | 1,391 (8,3852) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | -5,458 (10,8174) | -0,553 (8,1761) |
| ***SF-36 – Psychische Summenskala (MCS) vom Basiswert NEURO-TTR OLE*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 30 (96,77) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | 49,274 (12,1975) | 52,095 (9,3749) |

| | | |
|---|---|---|
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 28 (90,32) | 52 (94,55) |
| Mittelwert (SD) | 0,850 (7,2024) | -1,510 (7,8792) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 18 (58,06) | 43 (78,18) |
| Mittelwert (SD) | 0,754 (8,4083) | -1,028 (9,1788) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | -1,032 (9,9432) | -2,078 (9,8724) |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert, vom Basiswert NEURO-TTR*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 73,548 (19,6720) | 72,818 (15,5684) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 35 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | -0,968 (11,2856) | 3,182 (13,7895) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 65 (NEURO-TTR) | | |
| n (%) | 31 (100,00) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | -2,581 (17,2178) | 3,636 (12,2268) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 29 (93,55) | 55 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | -4,483 (14,4756) | 1,000 (15,8815) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 19 (61,29) | 44 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | -6,842 (13,7649) | 3,409 (16,8707) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | -9,545 (21,6165) | 1,207 (16,0721) |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert, vom Basiswert NEURO-TTR OLE*** | | |
| Basiswert (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 30 (96,77) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | 69,833 (20,3200) | 75,943 (16,9291) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 28 (90,32) | 53 (96,36) |
| Mittelwert (SD) | -0,179 (15,4250) | -1,698 (10,9607) |

| | | |
|---|---|---|
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 18 (58,06) | 43 (78,18) |
| Mittelwert (SD) | -2,778 (19,7203) | -0,698 (14,2504) |
| Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE) | | |
| n (%) | 11 (35,48) | 29 (52,73) |
| Mittelwert (SD) | -3,636 (18,9856) | -1,724 (16,3814) |

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung

Betrachtet man die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR, ergaben sich statistisch signifikante Vorteile für Inotersen im Vergleich zu Placebo für die Psychische Summenskala (MCS) sowie für die Domänen „Körperliche Rollenfunktion“, Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ und für den nicht transformierten Wert für die Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ für die Woche 35 (Tabelle 4-45). Weitere statistisch signifikante Vorteile für Inotersen für die Woche 65 zeigten sich für die Körperliche Summenskala (PCS) sowie für die Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Schmerzen". Darüber hinaus ist die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ für die Woche 65 (Differenz LS Mean [95% KI]: 4,93 [2,69; 7,17], $p < 0,001$) klinisch relevant (Hedges‘ g [95% KI]: 0,786 [0,424; 1,145]). Insgesamt ergaben sich für Inotersen positive Tendenzen im Vergleich zu Placebo für alle Summenskalen und Domänen des SF-36 sowohl zu Woche 35 als auch zu Woche 65.

Die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR OLE unterstreichen die langfristige Wirksamkeit von Inotersen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Insbesondere der Vergleich der Veränderung der Mittelwerte bezogen auf den Basiswert der Studie NEURO-TTR zwischen den Behandlungsgruppen Placebo-Inotersen und Inotersen-Inotersen deutet an, dass Patienten von einem früheren Behandlungsbeginn mit Inotersen profitieren (Tabelle 4-45).

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen der Studie NEURO-TTR (siehe Tabelle 4-109) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurden im EPAR die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*) für Woche 66 dargestellt. Für die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse gab es zwischen den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 6 und denen des MMRM-Modells keine Abweichung in den Signifikanzen. Sowohl die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse des MMRM-Modells als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 6 sind somit als konsistent anzusehen.

**Responderanalysen**

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurde eine Responderanalyse für die Summenskalen PCS und MCS durchgeführt. Dem Manual des SF-36 ist zu entnehmen, dass eine MID von 3,8 Punkten für die Summenskala PCS bzw. von 4,6 Punkten für die

Summenskala MCS als geeignet zu betrachten ist [33]. Als Responderanalysen für diese beiden Skalen werden die MIDs ≥ 3 und ≥ 5 Punkte dargestellt, die bereits in früheren Verfahren als die für den Patienten kleinste wahrnehmbare Veränderung anerkannt wurden [28-30, 34].

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36) – Responderanalysen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 59** | **Inotersen**<br>**N = 106** |
| ***SF-36 – Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 3*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 57 (96,6) | 94 (88,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 14 (23,7) | 29 (27,4) |
| OR [95% KI] | 1,21 [0,58; 2,53] | |
| p-Wert | 0,611 | |
| RR [95% KI] | 1,15 [0,66; 2,00] | |
| p-Wert | 0,614 | |
| ARD [95% KI] | 3,63% [-10,15%; 17,41%] | |
| p-Wert | 0,612 | |
| Woche 65 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 51 (86,4) | 84 (79,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 11 (18,6) | 31 (29,2) |
| OR [95% KI] | 1,80 [0,83; 3,92] | |
| p-Wert | 0,137 | |
| RR [95% KI] | 1,57 [0,85; 2,89] | |
| p-Wert | 0,148 | |
| ARD [95% KI] | 10,60% [-2,58%; 23,78%] | |
| p-Wert | 0,135 | |
| ***SF-36 – Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 5*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 57 (96,6) | 94 (88,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 11 (18,6) | 18 (17,0) |
| OR [95% KI] | 0,89 [0,39; 2,04] | |
| p-Wert | 0,788 | |
| RR [95% KI] | 0,91 [0,46; 1,80] | |
| p-Wert | 0,787 | |

| | | |
|---|---|---|
| ARD [95% KI] | -1,66% [-13,90%; 10,58%] | |
| p-Wert | 0,789 | |
| Woche 65 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 51 (86,4) | 84 (79,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 7 (11,9) | 22 (20,8) |
| OR [95% KI] | 1,95 [0,78; 4,87] | |
| p-Wert | 0,155 | |
| RR [95% KI] | 1,75 [0,79; 3,85] | |
| p-Wert | 0,165 | |
| ARD [95% KI] | 8,89% [-2,41%; 20,19%] | |
| p-Wert | 0,152 | |
| ***SF-36 – Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 3 [a]*** | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 57 (96,6) | 94 (88,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 11 (18,6) | 35 (33,0) |
| OR [95% KI] | 2,15 [1,00; 4,65] | |
| p-Wert | 0,051 | |
| RR [95% KI] | 1,77 [0,97; 3,22] | |
| p-Wert | 0,061 | |
| ARD [95% KI] | **14,37% [1,00%; 27,75%]** | |
| p-Wert | **0,049** | |
| Woche 65 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 51 (86,4) | 84 (79,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 15 (25,4) | 34 (32,1) |
| OR [95% KI] | 1,39 [0,68; 2,83] | |
| p-Wert | 0,371 | |
| RR [95% KI] | 1,26 [0,75; 2,12] | |
| p-Wert | 0,379 | |
| ARD [95% KI] | 6,65% [-7,58%; 20,88%] | |
| p-Wert | 0,372 | |
| ***SF-36 – Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 5 [a]*** | | |
| Woche 35 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 57 (96,6) | 94 (88,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 9 (15,3) | 29 (27,4) |
| OR [95% KI] | 2,09 [0,91; 4,79] | |
| p-Wert | 0,081 | |

| | | |
|---|---|---|
| RR [95% KI] | 1,79 [0,91; 3,53] | |
| p-Wert | 0,091 | |
| ARD [95% KI] | 12,10% [-0,39%; 24,60%] | |
| p-Wert | 0,078 | |
| Woche 65 | | |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 51 (86,4) | 84 (79,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 8 (13,6) | 22 (20,8) |
| OR [95% KI] | 1,67 [0,69; 4,03] | |
| p-Wert | 0,254 | |
| RR [95% KI] | 1,53 [0,73; 3,22] | |
| p-Wert | 0,262 | |
| ARD [95% KI] | 7,20% [-4,46%; 18,85%] | |
| p-Wert | 0,252 | |

a: *Post-hoc*-Analyse. Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Full Analysis Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Bis auf einen statistisch signifikanten Vorteil für Inotersen bei der Responderanalyse der Psychischen Summenskala (MCS) mit einer MID von ≥ 3 in Woche 35 (ARD [95% KI]: 14,37% [1,00%; 27,75%], p = 0,049) ergaben sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-46). Es wurden jedoch für Inotersen vorteilhafte Tendenzen für alle weiteren Responderanalysen mit Ausnahme der Körperlichen Summenskala (PCS) mit einer MID von ≥ 5 in Woche 35 festgestellt.

**Zusammenfassung**

Obwohl der SF-36 als generischer Fragebogen im Allgemeinen kein allzu sensitives Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt, zeigen sich jedoch bei der Untersuchung der Körperlichen und Psychischen Summenskalen als auch der einzelnen Domänen mehrfach statistisch signifikante Vorteile bei der Behandlung von Patienten mit Inotersen im Vergleich zu Placebo. Dabei weist Inotersen auch eine Langzeitwirksamkeit bei diesem patientenrelevanten Endpunkt auf und ergänzt so insgesamt die Ergebnisse des krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogens Norfolk-QoL-DN (siehe 4.3.1.3.1.7).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.*

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende

Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| NEURO-TTR | Ein unerwünschtes Ereignis wurde als nachteiliges oder unbeabsichtigtes Zeichen (inklusive z.B. eines klinisch signifikanten abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit definiert, das temporär mit der Studie oder dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob das unerwünschte Ereignis als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde.<br>*Zeitpunkt der Endpunkterhebung:*<br>Alle unerwünschten Ereignisse wurden als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (*Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE) dargestellt. Ein solches Ereignis war definiert als ein Ereignis, das nach der ersten Dosierung erstmalig auftrat oder sich verschlimmerte.<br>Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Version 19.1 kodiert.<br>*Beurteilung des Schweregrads:*<br>• Leicht: Das Ereignis wurde leicht durch den Patienten ertragen und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten.<br>• Moderat: Das Ereignis verursachte mehr Beschwerden und beeinträchtigte die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.<br>• Schwer: Das Ereignis behinderte den Patienten und verursachte erhebliche Beeinträchtigungen der üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.<br>Wenn sich der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) eines unerwünschten Ereignisses veränderte, wurde ein neuer Eintrag für dieses unerwünschte Ereignis mit dem neuen Schweregrad angelegt, wobei das Anfangsdatum für dieses neue Ereignis und das Enddatum des alten Ereignisses auf denselben Tag gesetzt wurden.<br>*Beurteilung der Kausalität:*<br>Der Zusammenhang eines Ereignisses mit der Studienmedikation wurde folgendermaßen charakterisiert:<br>• Zusammenhängend: Klare Anzeichen, dass das Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, z.B. durch Bestätigung nach einer positiven Rechallenge.<br>• Möglich: Das Ereignis konnte nicht durch die Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden, und es gab einen plausiblen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Medikamenteneinnahme.<br>• Unwahrscheinlich/gering: Ein Ereignis, für das eine alternative Erklärung wie z.B. andere Medikamente oder bestehende Beschwerden wahrscheinlicher war, oder bei dem der zeitliche Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme und/oder die Exposition darauf hinweisen, dass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich war.<br>• Nicht zusammenhängend: Das Ereignis konnte ohne Weiteres durch die bei dem Patienten zugrundeliegende Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden und war daher nach Meinung des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend.<br>Ein Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation wurde |

dabei so definiert, dass entweder die Klassifizierungen „zusammenhängend“ oder „möglich“ erfüllt war oder eine Kausalität nicht spezifiziert war.

Alle behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse wurden als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse während der Studie berichtet. Dazu wurden die Daten während der Zeit der Behandlung eines Patienten bis zum letzten Kontakt innerhalb der Studie erhoben. Davon ausgenommen waren die weiteren unerwünschten Ereignisse „Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle“ und „Grippeähnliche Reaktionen“, da hier aufgrund der im Studienprotokoll spezifizierten Definitionen dieser Ereignisse die Darstellung als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse während der Behandlungsphase und während der Studie identisch sein sollte (siehe Tabelle 4-109).

**Unerwünschte Ereignisse**

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis
- Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms*, die bei mehr als 10% der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme auftraten
- Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *System Organ Class* (SOC)

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als unerwünschte Ereignisse definiert, wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors (a) den Tod eines Patienten zur Folge hatten, (b) unmittelbar lebensbedrohlich waren, (c) eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, (d) eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder (e) eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen. Darüber hinaus wurde ein unerwünschtes Ereignis als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert, wenn es (f) ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohend war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde und das mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms*

**Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms*

**Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten**

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte
- Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte und das mit Studienmedikation in Verbindung steht

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI)**

*Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen*

Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen, wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als unerwünschte Ereignisse innerhalb des *High Level Term* (HLT) „*Fat soluble vitamin deficiencies and disorders*“ oder als unerwünschtes Ereignis innerhalb des *Preferred Term* (PT) „Vitamin A erniedrigt“ oder „Vitamin A anomal“ oder als unerwünschtes Ereignis definiert auf Basis des *Standardized MedDRA Query* (SMQ) „*optic nerve disorders*“ oder innerhalb des SMQ „*corneal disorders*“ oder innerhalb des SMQ „*retinal disorders*”.

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen, auf Ebene der *Preferred Terms*

*Thrombozytopenie*

Unerwünschte Ereignisse einer Thrombozytopenie wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als unerwünschte Ereignisse innerhalb des *High Level Term* (HLT) „*thrombocytopenias*“ oder innerhalb des HLT „*platelet analyses*“.

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Thrombozytopenie
- Unerwünschte Ereignisse einer Thrombozytopenie auf Ebene der *Preferred Terms*

*Beeinträchtigung der Niere*

Unerwünschte Ereignisse einer Beeinträchtigung der Niere wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis des *Standardized MedDRA Query* (SMQ) „*acute renal failure*“.

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Beeinträchtigung der Niere
- Unerwünschte Ereignisse einer Beeinträchtigung der Niere auf Ebene der *Preferred Terms*

**Andere unerwünschte Ereignisse von Interesse (Other Adverse Event of Interest, OAEI)**

*Abnorme Koagulation*

Unerwünschte Ereignisse einer abnormen Koagulation wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als unerwünschte Ereignisse innerhalb des *High Level Term* (HLT) „*coagulopathies*”.

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer abnormen

Koagulation

*Abnorme Leberfunktion*

Unerwünschte Ereignisse einer abnormen Leberfunktion wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis der *Standardized MedDRA Queries* (SMQ) „*Drug-related Hepatic Disorders – Comprehensive Search*".

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer abnormen Leberfunktion

*Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle*

Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als unerwünschte Ereignisse innerhalb des *High Level Term* (HLT) „*injection site reaction or administration site reaction NEC*".

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis an der Injektionsstelle
- Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*

*Grippeähnliche Symptome*

Unerwünschte Ereignisse grippeähnlicher Symptome wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als unerwünschte Ereignisse mit dem *Preferred Term* (PT) „grippeähnliche Erkrankung" oder als unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Fieber" oder „Wärmegefühl" oder „Körpertemperatur erhöht" zusammen mit mindestens einem der folgenden Symptome: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Unwohlsein, Ermüdung, Kopfschmerz, Übelkeit.

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis grippeähnlicher Symptome
- Unerwünschte Ereignisse grippeähnlicher Symptome auf Ebene der *Preferred Terms*

*Erkrankungen des zentralen Nervensystems*

Unerwünschte Ereignisse von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als unerwünschte Ereignisse innerhalb der *System Organ Class* (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems ".

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Erkrankung des zentralen Nervensystems

*Hämorrhagie*

Unerwünschte Ereignisse von Hämorrhagien wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis der *Standardized MedDRA Queries* (SMQ) „*Haemorrhages*".

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Hämorrhagie

*Mögliche Komplementaktivierung*

Unerwünschte Ereignisse einer möglichen Komplementaktivierung wurden mittels des

| | |
|---|---|
| | MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis der *Standardized MedDRA Queries* (SMQ) „*Hypersensitivity*".<br>*In diesem Dossier dargestellt werden:*<br>• Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer möglichen Komplementaktivierung<br><br>*Reduziertes Thyroxin*<br>Unerwünschte Ereignisse eines reduzierten Thyroxinspiegels wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis der *Standardized MedDRA Queries* (SMQ) „*Hypothyroidism* ".<br>• Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis eines reduzierten Thyroxinspiegels<br><br>**Weitere unerwünschte Ereignisse**<br>*Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle*<br>Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 unter Verwendung der *Preferred Terms* „Erythem an der Injektionsstelle", „Schwellung an der Injektionsstelle", „Injektionsstelle juckend", „Schmerzen an der Injektionsstelle" und „Druckschmerz an der Injektionsstelle" zusammengefasst. Gezählt wurden Ereignisse, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens 2 Tage anhielten (d.h. erstmaliges Auftreten des Ereignisses am Tag der Injektion und kein Ende des Ereignisses am selben Tag oder am Tag danach). Ereignisse mit fehlendem Eintrag für ein Ende des Ereignisses wurden ebenfalls mitgezählt.<br>*In diesem Dossier dargestellt werden:*<br>• Anteil der Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle<br>• Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*<br>• Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, berechnet mittels (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.<br><br>*Grippeähnliche Reaktionen*<br>Grippeähnliche Reaktionen wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren Symptomen (Schüttelfrost, Myalgie oder Arthralgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.<br>*In diesem Dossier dargestellt werden:*<br>• Anteil der Patienten mit mindestens einer grippeähnlichen Reaktion<br>• Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen oder grippeähnlichen Reaktionen führten, berechnet mittels (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist. |
| NEURO-TTR OLE | Hier dargestellt sind lediglich die Unterschiede zu der für die Studie NEURO-TTR beschriebenen Operationalisierung.<br><br>**Unerwünschte Ereignisse**<br>*In diesem Dossier dargestellt werden:*<br>• Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis |

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis
- Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms*, die bei mehr als 10% der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme auftraten
- Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) mit einem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von mindestens 5%

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde und das mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms*

**Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms*

**Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten**

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte
- Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte und das mit Studienmedikation in Verbindung steht

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI)**

*Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen*

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer abnormen Koagulation
- Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen, auf Ebene der *Preferred Terms*

*Thrombozytopenie*

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Thrombozytopenie
- Unerwünschte Ereignisse einer Thrombozytopenie auf Ebene der *Preferred Terms*

*Beeinträchtigung der Niere*

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Beeinträchtigung der Niere
- Unerwünschte Ereignisse einer Beeinträchtigung der Niere auf Ebene der *Preferred Terms*

**Andere unerwünschte Ereignisse von Interesse (Other Adverse Event of Interest, OAEI)**

*Abnorme Koagulation, Abnorme Leberfunktion, Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, Grippeähnliche Symptome, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Hämorrhagie, Mögliche Komplementaktivierung, Reduziertes Thyroxin*

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einem OAEI

**Weitere unerwünschte Ereignisse**

*Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, Grippeähnliche Reaktionen*

*In diesem Dossier dargestellt werden:*

- Anteil der Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle oder mindestens einer grippeähnlichen Reaktion
- Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle oder grippeähnlichen Reaktionen führten, berechnet mittels (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEURO-TTR | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| NEURO-TTR OLE | - [a, b] | Nein [a] | Nein [a] | Ja | Ja | Hoch |

a: Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie.

b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie NEURO-TTR begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der Population des *Safety Set* wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Das *Safety Set* umfasst dabei 172 der insgesamt 173 randomisierten Patienten, daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie NEURO-TTR OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurden, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten**

In den nachfolgenden Tabellen wird eine Übersicht über die in der Studie NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse sowie über die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten, gegeben (Tabelle 4-49). Es folgt außerdem eine Darstellung auf Ebene *Preferred Terms* und der *System Organ Class* (SOC) für die unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-50 und

Tabelle 4-51), die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-52) sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch (Tabelle 4-53) führten.

***Gesamtraten unerwünschter Ereignisse***

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht Gesamtraten

| **NEURO-TTR** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten<br><br>n (%) | Behandlungseffekt<br>OR [95% KI] [a]<br>p-Wert | Behandlungseffekt<br>RR [95% KI] [a]<br>p-Wert | Behandlungseffekt<br>ARD [95% KI] [a]<br>p-Wert |
| **Unerwünschte Ereignisse [b]** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 60 (100,0) | N/A [N/A; N/A]<br>p = N/A | 0,99 [0,97; 1,01]<br>p = 0,317 | -0,89% [-2,63%; 0,85%]<br>p = 0,464 |
| Inotersen (N = 112) | 111 (99,1) | | | |
| **Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 23 (38,3) | **5,60 [2,82; 11,10]**<br>**p < 0,001** | **2,03 [1,45; 2,84]**<br>**p < 0,001** | **39,35% [24,83%; 53,86%]**<br>**p < 0,001** |
| Inotersen (N = 112) | 87 (77,7) | | | |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 13 (21,7) | 1,38 [0,66; 2,90]<br>p = 0,390 | 1,28 [0,72; 2,25]<br>p = 0,397 | 6,01% [-7,30%; 19,33%]<br>p = 0,390 |
| Inotersen (N = 112) | 31 (27,7) | | | |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 13 (21,7) | 1,71 [0,82; 3,56]<br>p = 0,149 | 1,48 [0,85; 2,57]<br>p = 0,161 | 10,48% [-3,07%; 24,02%]<br>p = 0,148 |
| Inotersen (N = 112) | 36 (32,1) | | | |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 1 (1,7) | 4,54 [0,55; 37,18]<br>p = 0,159 | 4,29 [0,55; 33,46]<br>p = 0,165 | 5,48% [-0,29%; 11,24%]<br>p = 0,125 |
| Inotersen (N = 112) | 8 (7,1) | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten [c]** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 2 (3,3) | **4,83 [1,07; 21,78]** **p = 0,040** | **4,29 [1,02; 18,02]** **p = 0,047** | **10,95% [3,04%; 18,87%]** **p = 0,026** |
| Inotersen (N = 112) | 16 (14,3) | | | |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 0 (0,0) | N/A [N/A; N/A] p = N/A | N/A [N/A; N/A] p = N/A | 4,46% [0,64%; 8,29%] p = 0,098 |
| Inotersen (N = 112) | 5 (4,5) | | | |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | | | |
| Placebo (N = 60) | 0 (0,0) | N/A [N/A; N/A] p = N/A | N/A [N/A; N/A] p = N/A | 0,89% [-0,85%; 2,63%] p = 0,464 |
| Inotersen (N = 112) | 1 (0,9) | | | |

a: *Post-hoc*-Analyse. Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Safety Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

b: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.03.2017 befanden sich noch 3 Patienten in der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase, zwei Addenda zum Studienbericht vom 13.10.2017 bzw. 28.02.2018 listen Daten dieser 3 Patienten bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase. Ein Patient der Placebo-Gruppe und ein Patient der Inotersen-Gruppe zeigten keine neuen unerwünschten Ereignisse nach dem Datenschnitt. Für einen weiteren Patienten der Inotersen-Gruppe wurde ein neues unerwünschtes Ereignis einer leichten Akne berichtet, die als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend klassifiziert wurde. Dieser Patient zeigte außerdem am letzten Tag der Nachbeobachtungsphase ein leichtes unerwünschtes Ereignis eines Knotenrhythmus, das als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend klassifiziert wurde und ohne Behandlung nach insgesamt 3 Tagen beendet war.

c: Beinhaltet Patienten, die die Behandlung dauerhaft abgebrochen haben aufgrund eines unerwünschten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses sowie aufgrund eines Stoppkriteriums (Leberwerte, Nierenfunktion, Thrombozytenzahl). Zusätzlich beendeten 2 Patienten der Inotersen-Gruppe die Behandlung aufgrund vordefinierter Stoppkriterien für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Bei diesen beiden Patienten waren die mit den vordefinierten Stoppkriterien in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht behandlungsassoziiert, traten also bereits vor der ersten Dosierung auf, und sind deshalb hier nicht dargestellt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N/A: *Not Applicable*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | |
|---|---|---|
| Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) | Alle Patienten (N = 114) n (%) |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | |
| 34 (85,0) | 62 (83,8) | 96 (84,2) |
| **Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | |
| 24 (60,0) | 37 (50,0) | 61 (53,5) |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse** | | |
| 4 (10,0) | 18 (24,3) | 22 (19,3) |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | |
| 9 (22,5) | 16 (21,6) | 25 (21,9) |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | |
| 1 (2,5) | 2 (2,7) | 3 (2,6) |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten** | | |
| 1 (2,5) | 4 (5,4) | 5 (4,4) |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten** | | |
| 0 (0,0) | 2 (2,7) | 2 (1,8) |

| | | |
|---|---|---|
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | |
| 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N | | |
| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | |
| Placebo-Inotersen<br>(N = 49)<br>n (%) | Inotersen-Inotersen<br>(N = 85)<br>n (%) | Alle Patienten<br>(N = 134)<br>n (%) |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | |
| 46 (93,9) | 76 (89,4) | 122 (91,0) |
| **Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | |
| 32 (65,3) | 48 (56,5) | 80 (59,7) |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse** | | |
| 7 (14,3) | 24 (28,2) | 31 (23,1) |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | |
| 11 (22,4) | 22 (25,9) | 33 (24,6) |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | |
| 1 (2,0) | 2 (2,4) | 3 (2,2) |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten** | | |
| 2 (4,1) | 8 (9,4) | 10 (7,5) |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten** | | |
| 0 (0,0) | 5 (5,9) | 5 (3,7) |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und mit der Studienmedikation in Verbindung stehen** | | |
| 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N | | |

Bei der Gesamtrate (Tabelle 4-49) der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR beobachtet (alle p-Werte > 0,05). Bei den unerwünschten Ereignissen, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, wurde ein signifikanter Nachteil für Inotersen festgestellt (p-Werte < 0,001). Allerdings waren insgesamt die meisten unerwünschten Ereignisse leicht oder moderat. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde nur bei 8 von 112 Patienten mit einem solchen Ereignis eine Verbindung mit Inotersen erfasst, es gab hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Placebo oder Inotersen.

In der Inotersen-Gruppe gab es insgesamt 16 Patienten (14,3%), bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten (siehe Tabelle 4-53). In der Placebo-Gruppe wurde dagegen mit 2 Patienten (3,3%) ein geringerer Anteil an Patienten mit einem solchen Ereignis

beobachtet. Dabei waren die beiden einzigen unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als einem Patienten zum Therapieabbruch führten, eine Thrombozytopenie sowie eine Kachexie (jeweils 2 Patienten in der Inotersen-Gruppe).

Es wurden insgesamt 5 Todesfälle (4,5%) in der Studie NEURO-TTR berichtet, von denen jedoch nur einer als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert wurde (Tabelle 4-49). Der mit Inotersen in Verbindung stehende Todesfall ist auf eine Thrombozytopenie und eine dadurch ausgelöste Hirnblutung zurückzuführen. Zu beachten ist, dass dieser Todesfall vor der Einführung eines häufigeren Monitorings für die Thrombozytenzahl aufgetreten ist. Die anderen 4 Todesfälle waren hingegen durch die natürliche Krankheitsprogression und die mit einer hATTR-PN assoziierten Komplikationen begründet, wobei 2 Patienten an Kachexie, 1 Patient an einer Darmperforation und 1 weiterer Patient an einer dekompensierten Herzinsuffizienz verstorben sind.

Im Vergleich zu den Inotersen-behandelten Patienten der Studie NEURO-TTR zeigte in der Studie NEURO-TTR OLE zum Datenschnitt vom 28.02.2017 und 15.09.2017 ein geringerer Anteil der Patienten unerwünschte, schwere unerwünschte oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-49). Hier kam es zu insgesamt 5 Todesfällen (3,7%), der Grund war (a) eine Herzinsuffizienz, (b) eine dekompensierte Herzinsuffizienz, (c) eine akute Herzinsuffizienz in Verbindung mit einer Bakterämie und einem septischen Schock, der als primäre ursächliche Todesursache eingestuft wurde, (d) eine periphere Neuropathie bzw. (e) eine Endokarditis (siehe Tabelle 4-53). Diese Todesfälle wurden nicht als mit Inotersen in Verbindung stehend klassifiziert, wobei die dekompensierte Herzinsuffizienz einhergehend mit der natürlichen Krankheitsprogression, die Herzinsuffizienz hingegen eine Komplikation nach einer Lebertransplantation war. Obwohl alle während der Studie verstorbenen Patienten während der Studie NEURO-TTR mit Inotersen behandelt wurden, ist diese numerische Imbalance zurückzuführen auf (1) die 2:1-Randomisierung in der Studie NEURO-TTR, (2) die größere Krankheitsschwere der in den Inotersen-Behandlungsarm randomisierten Patienten, insbesondere im Bereich von Herzerkrankungen und autonomer Neuropathien, und (3) zufällige Ereignisse, da mehrere Todesfälle auf operative bzw. postoperative Komplikationen oder Komplikationen durch Infektionen zurückzuführen sind.

### *Darstellung unerwünschter Ereignisse auf Ebene der Preferred Terms sowie auf SOC-Ebene*

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (*Preferred Terms*), die bei mehr als 10% der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme auftraten

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | |
| Erythem an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 35 (31,3) |
| Ermüdung | 12 (20,0) | 28 (25,0) |

| | | |
|---|---|---|
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 4 (6,7) | 23 (20,5) |
| Fieber | 5 (8,3) | 22 (19,6) |
| Ödem peripher | 6 (10,0) | 21 (18,8) |
| Schüttelfrost | 2 (3,3) | 20 (17,9) |
| Asthenie | 8 (13,3) | 14 (12,5) |
| Injektionsstelle juckend | 0 (0,0) | 13 (11,6) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | |
| Übelkeit | 7 (11,7) | 35 (31,3) |
| Diarrhoe | 12 (20,0) | 27 (24,1) |
| Erbrechen | 3 (5,0) | 17 (15,2) |
| Obstipation | 6 (10,0) | 15 (13,4) |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | |
| Kopfschmerz | 7 (11,7) | 26 (23,2) |
| Schwindelgefühl | 7 (11,7) | 12 (10,7) |
| Hypoästhesie | 6 (10,0) | 10 (8,9) |
| Neuralgie | 9 (15,0) | 3 (2,7) |
| **SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | |
| Myalgie | 6 (10,0) | 17 (15,2) |
| Arthralgie | 5 (8,3) | 13 (11,6) |
| Muskelschwäche | 6 (10,0) | 11 (9,8) |
| Schmerz in einer Extremität | 8 (13,3) | 10 (8,9) |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | |
| Harnwegsinfektion | 12 (20,0) | 21 (18,8) |
| Nasopharyngitis | 6 (10,0) | 9 (8,0) |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | |
| Anämie | 2 (3,3) | 15 (13,4) |
| Thrombozytopenie | 1 (1,7) | 15 (13,4) |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | |
| Sturz | 13 (21,7) | 19 (17,0) |
| Thermalverbrennung | 6 (10,0) | 6 (5,4) |
| **SOC: Untersuchungen** | | |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 (0,0) | 12 (10,7) |
| **SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | |
| Husten | 8 (13,3) | 10 (8,9) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | |
| Ermüdung | 5 (12,5) | 16 (21,6) | 21 (18,4) |
| Ödem peripher | 6 (15,0) | 10 (13,5) | 16 (14,0) |
| Erythem an der Injektionsstelle | 2 (5,0) | 10 (13,5) | 12 (10,5) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 6 (15,0) | 5 (6,8) | 11 (9,6) |
| Schüttelfrost | 3 (7,5) | 8 (10,8) | 11 (9,6) |
| Ausschlag an der Injektionsstelle | 4 (10,0) | 3 (4,1) | 7 (6,1) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | |
| Übelkeit | 5 (12,5) | 14 (18,9) | 19 (16,7) |
| Diarrhoe | 9 (22,5) | 8 (10,8) | 17 (14,9) |
| Erbrechen | 4 (10,0) | 5 (6,8) | 9 (7,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | |
| Thrombozytopenie | 8 (20,0) | 8 (10,8) | 16 (14,0) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | |
| Harnwegsinfektion | 6 (15,0) | 9 (12,2) | 15 (13,2) |
| **SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | |
| Myalgie | 6 (15,0) | 4 (5,4) | 10 (8,8) |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | |
| Sturz | 7 (17,5) | 3 (4,1) | 10 (8,8) |
| a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.<br>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class* | | | |
| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | |
| Ermüdung | 6 (12,2) | 17 (20,0) | 23 (17,2) |
| Ödem peripher | 7 (14,3) | 13 (15,3) | 20 (14,9) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 6 (12,2) | 12 (14,1) | 18 (13,4) |
| Schüttelfrost | 4 (8,2) | 14 (16,5) | 18 (13,4) |
| Erythem an der Injektionsstelle | 4 (8,2) | 10 (11,8) | 14 (10,4) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | |
| Übelkeit | 6 (12,2) | 20 (23,5) | 26 (19,4) |
| Diarrhoe | 11 (22,4) | 14 (16,5) | 25 (18,7) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Erbrechen | 5 (10,2) | 13 (15,3) | 18 (13,4) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | |
| Harnwegsinfektion | 8 (16,3) | 17 (20,0) | 25 (18,7) |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | |
| Thrombozytopenie | 12 (24,5) | 9 (10,6) | 21 (15,7) |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | |
| Sturz | 10 (20,4) | 7 (8,2) | 17 (12,7) |
| **SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | |
| Myalgie | 7 (14,3) | 5 (5,9) | 12 (9,0) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (SOC)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60) n (%) [a] | Inotersen (N = 112) n (%) [a] |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 4 (6,7) | 31 (27,7) |
| Herzerkrankungen | 13 (21,7) | 27 (24,1) |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 1 (1,7) | 11 (9,8) |
| Endokrine Erkrankungen | 2 (3,3) | 3 (2,7) |
| Augenerkrankungen | 23 (38,3) | 31 (27,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 36 (60,0) | 72 (64,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 33 (55,0) | 96 (85,7) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 6 (10,0) | 2 (1,8) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 37 (61,7) | 68 (60,7) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 32 (53,3) | 49 (43,8) |
| Untersuchungen | 18 (30,0) | 59 (52,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 8 (13,3) | 27 (24,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 29 (48,3) | 57 (50,9) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 2 (3,3) | 4 (3,6) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 32 (53,3) | 66 (58,9) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 12 (20,0) | 17 (15,2) |

| | | |
|---|---|---|
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 16 (26,7) | 28 (25,0) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 2 (3,3) | 6 (5,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 20 (33,3) | 33 (29,5) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 15 (25,0) | 38 (33,9) |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe | 2 (3,3) | 0 (0,0) |
| Gefäßerkrankungen | 8 (13,3) | 25 (22,3) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

**NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)**

| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
|---|---|---|---|
| **SOCs mit ≥ 5% Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen** | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 20 (50,0) | 27 (36,5) | 47 (41,2) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 12 (30,0) | 10 (13,5) | 22 (19,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 11 (27,5) | 8 (10,8) | 19 (16,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 5 (12,5) | 13 (17,6) | 18 (15,8) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

**NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)**

| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
|---|---|---|---|
| **SOCs mit ≥ 5% Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen** | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 14 (28,6) | 15 (17,6) | 29 (21,6) |
| Herzerkrankungen | 10 (20,4) | 12 (14,1) | 22 (16,4) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 24 (49,0) | 47 (55,3) | 71 (53,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 17 (34,7) | 20 (23,5) | 37 (27,6) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 13 (26,5) | 15 (17,6) | 28 (20,9) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 15 (30,6) | 31 (36,5) | 46 (34,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 17 (34,7) | 36 (42,4) | 53 (39,6) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 9 (18,4) | 20 (23,5) | 29 (21,6) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt.
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

Im Folgenden werden Unterschiede auf Ebene der SOCs mit mehr als 10% zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR diskutiert (

Tabelle 4-51).

Das erhöhte Vorkommen von unerwünschten Ereignissen in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ war primär auf Anämien (15 Patienten [13,4%] in der Inotersen-Gruppe vs. 2 Patienten [3,3%] in der Placebo-Gruppe) und Thrombozytopenien (15 Patienten [13,4%] in der Inotersen-Gruppe vs. 1 Patient [1,7%] in der Placebo-Gruppe) zurückzuführen. Die Thrombozytopenien werden bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) näher diskutiert (Tabelle 4-55). Alle Anämien der Inotersen-Gruppe waren nicht schwerwiegend und von leichter Ausprägung. Darüber hinaus wurden 21 der 24 unerwünschten Ereignisse einer Anämie als nicht mit Inotersen in Verbindung stehend klassifiziert. Die meisten Patienten der Inotersen-Gruppe wiesen eine entsprechende Krankengeschichte auf, und zusätzlich kann eine verminderte Antwort auf das blutbildende Hormon Erythropoietin mit einer autonomen Neuropathie und damit dem Krankheitsbild einer hATTR in Verbindung stehen. In der Tat zeigten Patienten der Inotersen-Gruppe im Mittel höhere Werte für autonome Neuropathien als Patienten der Placebo-Gruppe (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Betrachtet man die SOC „Augenerkrankungen“, zeigten 23 Patienten (38,3%) der Placebo-Gruppe, aber nur 31 Patienten (27,7%) der Inotersen-Gruppe unerwünschte Ereignisse. Dabei waren diese Ereignisse nicht schwerwiegend und die Anzahl der Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung steht, gering und zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Eine detaillierte Diskussion der okularen unerwünschten Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen (AESI), findet sich weiter unten (Tabelle 4-54).

Der höhere Anteil von Patienten mit einem unerwünschten Ereignis in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Inotersen-Gruppe (85,7%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (55,0%) lässt sich primär auf das vermehrte Aufkommen von Ereignissen an der Injektionsstelle sowie Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost oder Ermüdung zurückführen. Diese Ereignisse stellen bekannte potentielle Unverträglichkeiten einer subkutanen Behandlung mit Antisense-Oligonukleotiden (ASO) dar. Eine weitere Diskussion findet sich in der Darstellung der unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle (OAEI) (Tabelle 4-58) sowie der grippeähnlichen Symptome (OAEI) (Tabelle 4-59) sowie auf den Seiten 225 und 228.

Bei der SOC „Untersuchungen“ zeigten mehr Patienten in der Inotersen-Gruppe (59 Patienten [52,7%]) unerwünschte Ereignisse als in der Placebo-Gruppe (18 Patienten [30,0%]). Dieser Unterschied ist vor allem auf ein erhöhtes Vorkommen einer verminderten Thrombozytenzahl

in mit Inotersen behandelten Patienten zurückzuführen. Eine detaillierte Darstellung wird bei der Darstellung des AESI „Thrombozytopenie“ gegeben (Tabelle 4-55).

Während 27 Patienten (24,1%) der Inotersen-Gruppe unerwünschte Ereignisse in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ hatten, war dies nur bei 8 Patienten (13,3%) der Placebo-Gruppe zu beobachten. Die Differenz wird primär durch unerwünschte Ereignisse eines verminderten Appetits begründet, wobei die meisten dieser Ereignisse mit anderen unerwünschten Ereignissen wie konstitutionellen Symptomen einhergingen. Trotz dieses vermehrten Vorkommens in der Inotersen-Gruppe zeigten die Patienten in diesem Behandlungsarm im Mittel eine geringere Abnahme des *Body Mass Index* (BMI) im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe.

***Darstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse auf Ebene der Preferred Terms sowie auf SOC-Ebene***

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und *Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60) n (%) [a] | Inotersen (N = 112) n (%) [a] |
| Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis | 13 (21,7) | 36 (32,1) |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 5 (8,3) | 11 (9,8) |
| Pneumonie | 2 (3,3) | 2 (1,8) |
| Bronchitis | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Gastroenteritis | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Harnwegsinfektion | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Clostridium difficile-Infektion | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Enzephalitis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Herpes zoster | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Peritonitis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| akute Pyelonephritis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Staphylokokkeninfektion | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Wundinfektion | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Zellulitis | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | |
| Herzerkrankungen | 2 (3,3) | 9 (8,0) |
| Herzinsuffizienz dekompensiert | 1 (1,7) | 4 (3,6) |
| Herzinsuffizienz | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| Herzinsuffizienz akut | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Sinusknotenstillstand | 0 (0,0) | 2 (1,8) |

| | | |
|---|---|---|
| atrioventrikulärer Block | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Bradyarrhythmie | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Bradykardie | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Perikarderguss | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Sinusbradykardie | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 1 (1,7) | 7 (6,3) |
| Erbrechen | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Abdominalschmerz | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Obstipation | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Gastrointestinalblutung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| gastrointestinale Hypomotilität | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Hämorrhoiden | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Darmperforation | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Verschluss der Arteria mesenterica | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Nabelbruch | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 1 (1,7) | 6 (5,4) |
| Demenz | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| embolischer Schlaganfall | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| intrakranielle Blutung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Erkrankung des Knochenmarks | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Myoklonus | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Neuritis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Krampfanfall | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Synkope | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Neuralgie | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 (0,0) | 6 (5,4) |
| Dehydratation | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Kachexie | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Hyponatriämie | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 (0,0) | 6 (5,4) |
| akute Nierenschädigung | 0 (0,0) | 2 (1,8) |

| | | |
|---|---|---|
| Glomerulonephritis | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Nierenversagen | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| tubulo-interstitielle Nephritis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | |
| Gefäßerkrankungen | 2 (3,3) | 3 (2,7) |
| Orthostasesyndrom | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| tiefe Beinvenenthrombose | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Angiopathie | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| **SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Pleuraerguss | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Lungenembolie | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Lungenödem | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Thrombozytopenie | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Verwirrtheitszustand | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 3 (5,0) | 1 (0,9) |
| Komplikation eines gastrointestinalen Stomas | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Knöchelfraktur | 2 (3,3) | 0 (0,0) |
| Fraktur der Hüfte | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Beckenfraktur | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Brustkorbschmerz | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

a: Auf jeder Ebene (SOC, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
| Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis | 9 (22,5) | 16 (21,6) | 25 (21,9) |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (5,0) | 6 (8,1) | 8 (7,0) |
| Gastroenteritis | 1 (2,5) | 1 (1,4) | 2 (1,8) |
| Pneumonie | 1 (2,5) | 1 (1,4) | 2 (1,8) |
| Zellulitis | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Clostridium difficile-Infektion | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Infektion der unteren Atemwege | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| akute Pyelonephritis | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Sepsis | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Hautinfektion | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Harnwegsinfektion | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | |
| Herzerkrankungen | 2 (5,0) | 3 (4,1) | 5 (4,4) |
| Angina pectoris instabil | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Arrhythmie | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| atrioventrikulärer Block komplett | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Herzinsuffizienz | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Herzinsuffizienz dekompensiert | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Herzbeuteltamponade | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 2 (5,0) | 3 (4,1) | 5 (4,4) |
| Synkope | 1 (2,5) | 3 (4,1) | 4 (3,5) |
| Schwindelgefühl | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 2 (5,0) | 1 (1,4) | 3 (2,6) |
| Diarrhoe | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Übelkeit | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Hypomotilität des Oesophagus | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Pankreatitis | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (2,5) | 2 (2,7) | 3 (2,6) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Brustkorbschmerz | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Schüttelfrost | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Ödem peripher | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 2 (5,0) | 1 (1,4) | 3 (2,6) |
| Frakturen von Gesichtsknochen | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Sturz | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Oberschenkelhalsfraktur | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Fraktur der Hüfte | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Bänderzerrung | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (2,5) | 2 (2,7) | 3 (2,6) |
| Hämaturie | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Nephrolithiasis | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Harnretention | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 1 (2,5) | 1 (1,4) | 2 (1,8) |
| Dehydratation | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Flüssigkeitsretention | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Hyponatriämie | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Mangelernährung | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Thrombozytopenie | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| **SOC: Augenerkrankungen** | | | |
| Augenerkrankungen | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Hornhautperforation | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Meningiom | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Gemütszustand verändert | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| ovarielle Raumforderung | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Dekubitalgeschwür | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | | |
| Gefäßerkrankungen | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Orthostasesyndrom | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |

a: Auf jeder Ebene (SOC, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
| Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis | 11 (22,4) | 22 (25,9) | 33 (24,6) |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (4,1) | 11 (12,9) | 13 (9,7) |
| Zellulitis | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Pneumonie | 1 (2,0) | 2 (2,4) | 3 (2,2) |
| Sepsis | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Harnwegsinfektion | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Bakterämie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| bakterielle Toxämie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Zellulitis durch Streptokokken | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Clostridium difficile-Infektion | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Endokarditis | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Gastroenteritis | 1 (2,0) | 1 (1,2) | 2 (1,5) |
| Infektion der unteren Atemwege | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| akute Pyelonephritis | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| septischer Schock | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Hautinfektion | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| systemische Infektion | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | |
| Herzerkrankungen | 2 (4,1) | 5 (5,9) | 7 (5,2) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Herzinsuffizienz dekompensiert | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Angina pectoris instabil | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Herzinsuffizienz | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Herzinsuffizienz akut | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Herzbeuteltamponade | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Arrhythmie | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| atrioventrikulärer Block komplett | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 3 (6,1) | 4 (4,7) | 7 (5,2) |
| Synkope | 1 (2,0) | 3 (3,5) | 4 (3,0) |
| Enzephalopathie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Erinnerungsvermögen eingeschränkt | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| periphere Neuropathie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Schwindelgefühl | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| intrakranielle Blutung | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (6,1) | 3 (3,5) | 6 (4,5) |
| Abdominalschmerz | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Gastrointestinalblutung | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Pankreatitis | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Diarrhoe | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Übelkeit | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Hypomotilität des Oesophagus | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Erbrechen | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 2 (4,1) | 2 (2,4) | 4 (3,0) |
| Frakturen von Gesichtsknochen | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Sturz | 1 (2,0) | 1 (1,2) | 2 (1,5) |
| Rippenfraktur | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Oberschenkelhalsfraktur | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Oberschenkelfraktur | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Fraktur der Hüfte | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Bänderzerrung | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 2 (4,1) | 2 (2,4) | 4 (3,0) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hyponatriämie | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Flüssigkeitsretention | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Dehydratation | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Mangelernährung | 2 (4,1) | 0 (0,0) | 2 (1,5) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (2,0) | 3 (3,5) | 4 (3,0) |
| akute Nierenschädigung | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Hämaturie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Nephrolithiasis | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Harnretention | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (2,0) | 2 (2,4) | 3 (2,2) |
| Brustkorbschmerz | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Schüttelfrost | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Ödem peripher | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | | |
| Gefäßerkrankungen | 1 (2,0) | 2 (2,4) | 3 (2,2) |
| Hypotonie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Orthostasesyndrom | 1 (2,0) | 1 (1,2) | 2 (1,5) |
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 2 (4,1) | 0 (0,0) | 2 (1,5) |
| Cholangiokarzinom | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Meningiom | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Thrombozytopenie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| **SOC: Augenerkrankungen** | | | |
| Augenerkrankungen | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Hornhautperforation | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Leber- und Gallenerkrankungen** | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Gelbsucht cholestatisch | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| lumbale spinale Stenose | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Gemütszustand verändert | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| ovarielle Raumforderung | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Dekubitalgeschwür | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |

a: Auf jeder Ebene (SOC, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

Wie bereits diskutiert konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Hinblick auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-49). Im Folgenden werden Unterschiede auf Ebene der SOCs mit mehr als 5% zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR diskutiert (Tabelle 4-52).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten nur in der Inotersen-Gruppe auf, betroffen waren hiervon insgesamt 6 Patienten (5,4%). Davon hatten 3 Patienten hatten eine Dehydratation, die bei 2 Patienten zur Hospitalisierung führte. Diese Ereignisse wurden entweder als nicht oder als nur unwahrscheinlich mit Inotersen in Zusammenhang stehend gekennzeichnet. Ein Patient mit einer Hyponatriämie wurde zwar hospitalisiert, dieses Ereignis trat aber gleichzeitig mit einer kongestiven Herzinsuffizienz auf. Beide Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis einer Kachexie verstarben daran. Ein Zusammenhang dieser Todesfälle mit Inotersen war nicht gegeben, vielmehr tritt eine Kachexie im natürlichen Krankheitsverlauf auf.

In der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für 6 Patienten (5,4%) der Inotersen-Gruppe verzeichnet. Dabei hatten zwei Patienten eine Glomerulonephritis, bei einem Patienten trat diese zusammen mit einer tubulo-interstitiellen Nephritis auf. Weitere zwei Patienten zeigten eine akute Nierenschädigung, die bei einem Patienten nach Biopsie als Glomerulonephritis diagnostiziert wurde. Jeweils 1 Patient hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eines Nierenversagens oder einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung. Eine detaillierte Diskussion findet sich bei der Darstellung des AESI „Beeinträchtigung der Niere“ (Tabelle 4-56).

### *Darstellung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der Preferred Terms sowie auf SOC-Ebene*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und *Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60) n (%) [a] | Inotersen (N = 112) n (%) [a] |
| Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte | 2 (3,3) | 16 (14,3) |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Thrombozytopenie | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Bauch aufgetrieben | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Darmperforation | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Übelkeit | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Erbrechen | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Schmerz | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Fieber | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Immunsystems** | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Überempfindlichkeit | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Untersuchungen** | | |
| Untersuchungen | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Gewicht erhöht | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Kachexie | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| **SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Arthralgie | 1 (1,7) | 1 (0,9) |
| Myalgie | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

| | | |
|---|---|---|
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 (0,0) | 5 (4,5) |
| Chorea | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Demenz | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| embolischer Schlaganfall | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| intrakranielle Blutung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Erkrankung des Knochenmarks | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Myoklonus | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| akute Nierenschädigung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Glomerulonephritis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Proteinurie | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| tubulo-interstitielle Nephritis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Pruritus | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Retikuläre erythematöse Muzinose | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | |
| Gefäßerkrankungen | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| tiefe Beinvenenthrombose | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

a: Auf jeder Ebene (SOC, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, das zum Therapieabbruch führte, nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: System Organ Class

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
| Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte | 1 (2,5) [b] | 4 (5,4) [c] | 5 (4,4) |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | |
| Herzerkrankungen | 0 (0,0) | 2 (2,7) | 2 (1,8) |
| Herzinsuffizienz | 0 (0,0) | 1 (1,4) [d] | 1 (0,9) |
| Herzinsuffizienz dekompensiert | 0 (0,0) | 1 (1,4) [d] | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Übelkeit | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Meningiom | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Kopfschmerz | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Gemütszustand verändert | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |

a: Auf jeder Ebene (SOC, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, das zum Therapieabbruch führte, nur einmal gezählt.

b: Ein Patient hatte einen Therapieabbruch aufgrund eines Meningioms und eines veränderten Gemütszustands.

c: Ein Patient hatte einen Therapieabbruch aufgrund einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung und einer Thrombozytopenie, wobei die Thrombozytopenie bereits in der Indexstudie NEURO-TTR begann und deshalb nicht als TEAE in der Studie NEURO-TTR OLE geführt ist. Ein weiterer Patient hatte einen Therapieabbruch aufgrund von Übelkeit und Kopfschmerzen.

d: Diese unerwünschten Ereignisse verliefen tödlich, werden jedoch nicht als mit der Studienmedikation in Verbindung stehend klassifiziert.

Ein Patient der Inotersen-Inotersen-Gruppe wurde nicht in diese Liste mitaufgenommen, da das unerwünschte Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (reduzierte Thrombozytenzahl), bereits in der Indexstudie NEURO-TTR begann und daher nicht als TEAE in der Studie NEURO-TTR OLE geführt ist.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
| Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte | 2 (4,1) | 8 (9,4) | 10 (7,5) |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | |
| Herzerkrankungen | 0 (0,0) | 4 (4,7) | 4 (3,0) |
| Herzinsuffizienz | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Herzinsuffizienz akut | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Herzinsuffizienz dekompensiert | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| kardiorenales Syndrom | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Übelkeit | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Schüttelfrost | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Bakterämie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Endokarditis | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| septischer Schock | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Meningiom | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Kopfschmerz | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| periphere Neuropathie | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Gemütszustand verändert | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |

a: Auf jeder Ebene (SOC, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, das zum Therapieabbruch führte, nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch in der Studie NEURO-TTR führten und bei mehr als einem Patienten auftraten, waren eine Thrombozytopenie bzw. Kachexie (Tabelle 4-53), die beide in der Inotersen-Gruppe auftraten. Thrombozytopenien werden weiter unten diskutiert (Tabelle 4-55); die Kachexien verliefen tödlich, standen aber nicht in Zusammenhang mit Inotersen, sondern sind auf die Krankheitsprogression zurückzuführen. Des Weiteren beendeten 1 Patient der Placebo-Gruppe und 2 Patienten der Inotersen-Gruppe die Behandlung aufgrund der Stoppkriterien für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Dabei waren bei beiden mit Inotersen behandelten Patienten die mit diesen vordefinierten Stoppkriterien in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht behandlungsassoziiert, traten also bereits vor der ersten Dosierung auf.

**Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse**

Zusätzlich zu den oben aufgeführten unerwünschten Ereignissen wurden *a priori* definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI) sowie weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse (*Other Adverse Event of Interest*, OAEI) erhoben.

Nachfolgend werden die Ergebnisse für die AESIs „Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung“ stehen (Tabelle 4-54), „Thrombozytopenie“ (Tabelle 4-55) und „Beeinträchtigung der Niere“ (Tabelle 4-56) für die Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE dargestellt. Eine Darstellung der OAEIs findet sich in Tabelle 4-57, Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59. Des Weiteren werden Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (Tabelle 4-60) und Grippeähnliche Reaktionen (Tabelle 4-61) diskutiert.

***Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (AESI)***

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (*Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einem okularen unerwünschten Ereignis, das potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen | 12 (20,0) | 23 (20,5) |
| OR [95% KI] [b, c]<br>p-Wert | 1,03 [0,47; 2,26]<br>0,934 | |
| RR [95% KI] [b, c]<br>p-Wert | 1,03 [0,55; 1,92]<br>0,934 | |
| ARD [95% KI] [c]<br>p-Wert | 0,54% [-12,05%; 13,12%]<br>0,934 | |
| Erkrankung der Kornea | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Augenablagerung | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| Abhebung des retinalen Pigmentepithels | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| trockenes Auge | 2 (3,3) | 4 (3,6) |
| Dyschromatopsie | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Augenerkrankung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Augenreizung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Fremdkörper im Auge | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Keratitis | 2 (3,3) | 0 (0,0) |
| Makulaödem | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

| | | |
|---|---|---|
| ophthalmologischer Untersuchungsbefund anomal | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Photophobie | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Netzhautablösung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Netzhautvenenverschluss | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Ulzerative Keratitis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Sehen verschwommen | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| Sehschärfe vermindert | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Gesichtsfelddefekt | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Sehverschlechterung | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Vitamin D-Mangel | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Erkrankung des Glaskörpers | 1 (1,7) | 0 (0,0) |
| Mouches volantes | 0 (0,0) | 3 (2,7) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

c: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Safety Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

**NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)**

| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
|---|---|---|---|
| Patienten mit mindestens einem okularen unerwünschten Ereignis, das potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen | 4 (10,0) | 6 (8,1) | 10 (8,8) |
| Sehschärfe vermindert | 0 (0,0) | 2 (2,7) | 2 (1,8) |
| Hornhautreizung | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Augenablagerung | 2 (5,0) | 1 (1,4) | 3 (2,6) |
| Keratitis | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Netzhautblutung | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Sehen verschwommen | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Hornhautperforation | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Ulzerative Keratitis | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Vitamin D-Mangel | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einem okularen unerwünschten Ereignis, das potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen | 6 (12,2) | 8 (9,4) | 14 (10,4) |
| Sehschärfe vermindert | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Hornhautreizung | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Augenablagerung | 2 (4,1) | 1 (1,2) | 3 (2,2) |
| Keratitis | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Keratokonus | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Keratitis punctata | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Netzhautblutung | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Sehen verschwommen | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Hornhautperforation | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Augenreizung | 2 (4,1) | 0 (0,0) | 2 (1,5) |
| Ulzerative Keratitis | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| Vitamin D-Mangel | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

Eine wesentliche Funktion von TTR im Plasma ist, durch eine Bindung mit RBP4, der Transport von Retinol (Vitamin A) in das Körpergewebe. Dementsprechend wurden okulare unerwünschte Ereignisse, die mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen, als mögliches mit Inotersen assoziiertes Risiko eingestuft. Da es jedoch kein spezifisches MedDRA SMQ gibt, welches diese Ereignisse beschreibt, wurde eine unspezifische, aus verschiedenen Konzepten aufgebaute Suchstrategie angewandt (siehe Tabelle 4-47). Alle derart identifizierten unerwünschten Ereignisse in der Studie NEURO-TTR waren von leichter Ausprägung und es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-54). Keines dieser Ereignisse stand definitiv in Zusammenhang mit einem Vitamin-A-Mangel oder führte zu einem Therapieabbruch.

### *Thrombozytopenie (AESI)*

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Thrombozytopenie (*Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Thrombozytopenie | 1 (1,7) | 27 (24,1) |
| OR [95% KI] [b, c] | **18,74 [2,48; 141,75]** | |
| p-Wert | **0,005** | |
| RR [95% KI] [b, c] | **14,46 [2,01; 103,84]** | |
| p-Wert | **0,008** | |
| ARD [95% KI] [c] | **22,44% [13,88%; 31,00%]** | |
| p-Wert | **< 0,001** | |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 (0,0) | 12 (10,7) |
| Thrombozytopenie | 1 (1,7) | 15 (13,4) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

c: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Safety Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 40)<br>n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74)<br>n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114)<br>n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Thrombozytopenie | 9 (22,5) | 10 (13,5) | 19 (16,7) |
| Thrombozytopenie | 8 (20,0) | 8 (10,8) | 16 (14,0) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 1 (2,5) | 3 (4,1) | 4 (3,5) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 49)<br>n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85)<br>n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134)<br>n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Thrombozytopenie | 13 (26,5) | 12 (14,1) | 25 (18,7) |
| Thrombozytopenie | 12 (24,5) | 9 (10,6) | 21 (15,7) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 1 (2,0) | 4 (4,7) | 5 (3,7) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

In der Studie NEURO-TTR hatten Patienten der Inotersen-Gruppe einen statistisch signifikanten Nachteil bei dem AESI „Thrombozytopenie“ (siehe Tabelle 4-47). Dabei zeigten 12 mit Inotersen behandelte Patienten (10,7%) eine verminderte Thrombozytenzahl und 15 Patienten (13,4%) eine Thrombozytopenie, während in der Placebo-Gruppe nur 1 Patient (1,7%) von einer Thrombozytopenie betroffen war (Tabelle 4-55). Die meisten dieser Ereignisse wurden als leicht oder moderat eingestuft, zwei Patienten der Inotersen-Gruppe hatten jedoch ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer Thrombozytopenie. Des Weiteren führte bei einem Patienten eine Thrombozytopenie mit einem CTCAE-Grad 4 zu einer Hirnblutung, die tödlich verlief. Dieses Ereignis trat jedoch vor der Einführung eines intensiveren Monitorings der Thrombozytenzahl auf. Zusätzlich brachen insgesamt 3 Patienten der Inotersen-Gruppe die Behandlung vorzeitig aufgrund eines AESI einer Thrombozytopenie ab.

Betrachtet man den maximalen Grad einer verminderten Thrombozytenzahl, so zeigten 34 Patienten (30,4%) der Inotersen-Gruppe vs. 7 Patienten (11,7%) der Placebo-Gruppe eine Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9$/L bis $< 140 \times 10^9$/L (Grad 1a). Bei der Einordnung in Grad 1b ($\geq 75 \times 10^9$/L bis $< 100 \times 10^9$/L) wurden 14 Patienten (12,5%) der Inotersen-Gruppe und 1 Patient (1,7%) der Placebo-Gruppe festgehalten. Noch niedrigere Thrombozytenzahlen ließen sich nur in der Inotersen-Gruppe finden: 9 Patienten (8,0%) zeigten eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/L bis $< 75 \times 10^9$/L (Grad 2), kein Patient wurde in Grad 3 ($\geq 25 \times 10^9$/L bis $< 50 \times 10^9$/L) eingeordnet, während 3 Patienten (2,7%) eine Thrombozytenzahl von $< 25 \times 10^9$/L (Grad 4) aufwiesen.

Zur weiteren Einordnung dieser Ereignisse wurde das OAEI einer Hämorrhagie dargestellt, bei dem sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab (Tabelle 4-57).

***Beeinträchtigung der Niere (AESI)***

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Beeinträchtigung der Niere (*Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Beeinträchtigung der Niere | 6 (10,0) | 23 (20,5) |
| OR [95% KI] [b, c] | 2,33 [0,89; 6,07] | |
| p-Wert | 0,085 | |

| | | |
|---|---|---|
| RR [95% KI] [b, c]<br>p-Wert | 2,05 [0,88; 4,77]<br>0,094 | |
| ARD [95% KI] [c]<br>p-Wert | 10,54% [-0,12%; 21,19%]<br>0,079 | |
| akute Nierenschädigung | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Albuminurie | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| Kreatinin im Blut erhöht | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| Blutharnstoff erhöht | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Kreatininclearance vermindert | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| glomeruläre Filtrationsrate vermindert | 2 (3,3) | 6 (5,4) |
| Protein im Urin nachweisbar | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Proteinurie | 2 (3,3) | 7 (6,3) |
| Nierenversagen | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 0 (0,0) | 4 (3,6) |
| tubulo-interstitielle Nephritis | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Urinausscheidung vermindert | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

b: *Post-hoc*-Analyse.

c: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Safety Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

**NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)**

| | Placebo-Inotersen (N = 40)<br>n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74)<br>n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114)<br>n (%) [a] |
|---|---|---|---|
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Beeinträchtigung der Niere | 5 (12,5) | 4 (5,4) | 9 (7,9) |
| Proteinurie | 0 (0,0) | 3 (4,1) | 3 (2,6) |
| Albuminurie | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 1 (0,9) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 1 (2,5) | 1 (1,4) | 2 (1,8) |
| Kreatinin im Blut erhöht | 2 (5,0) | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Blutharnstoff erhöht | 2 (5,0) | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Urinausscheidung vermindert | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Beeinträchtigung der Niere | 6 (12,2) | 9 (10,6) | 15 (11,2) |
| Proteinurie | 1 (2,0) | 3 (3,5) | 4 (3,0) |
| akute Nierenschädigung | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| glomeruläre Filtrationsrate vermindert | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| Albuminurie | 1 (2,0) | 1 (1,2) | 2 (1,5) |
| Kreatinin im Blut erhöht | 2 (4,1) | 1 (1,2) | 3 (2,2) |
| Nierenversagen | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (0,7) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 1 (2,0) | 1 (1,2) | 2 (1,5) |
| Blutharnstoff erhöht | 2 (4,1) | 0 (0,0) | 2 (1,5) |
| Urinausscheidung vermindert | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (0,7) |

a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der *Preferred Terms* gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

Bei der Auswertung des AESI „Beeinträchtigung der Niere“ (siehe Tabelle 4-47) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR festgestellt, auch wenn die ARD bei 10,54% lag (Tabelle 4-56). Die meisten unerwünschten Ereignisse in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ waren von leichter oder moderater Ausprägung. Schwere unerwünschte Ereignisse in dieser SOC wurden für 4,5% der Patienten in der Inotersen-Gruppe und für 1,7% der Patienten in der Placebo-Gruppe beschrieben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurden für 6 Patienten (5,4%) der Inotersen-Gruppe verzeichnet (Tabelle 4-52).

Insgesamt wurde bei 3 mit Inotersen behandelten Patienten (2,7%) eine Glomerulonephritis diagnostiziert oder berichtet, während dies bei einem Patienten (1,7%) der Placebo-Gruppe der Fall war. Dabei wurden im Rahmen einer Biopsie der Niere bei 2 Patienten der Inotersen-Gruppe, die einen Abfall in der Nierenfunktion zeigten, amyloide Ablagerungen festgestellt. Alle Fälle einer Glomerulonephritis traten in Patienten mit einer Val30Met-Mutation auf, wobei diese Mutation aber ohnehin mit 51,7% die am häufigsten vertretene Mutation in der Studie NEURO-TTR war, so dass diese Beobachtung auch zufällig sein kann.

***Andere unerwünschte Ereignisse von Interesse (Other Adverse Event of Interest, OAEI)***

Nachfolgend werden die Ergebnisse für die OAEIs „Abnorme Koagulation“, „Abnorme Leberfunktion“, „Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle“, „Grippeähnliche Symptome“, „Erkrankungen des zentralen Nervensystems“, „Hämorrhagie“, „Mögliche

Komplementaktivierung“ und „Reduziertes Thyroxin“ für die Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE dargestellt (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Andere unerwünschte Ereignisse von Interesse (*Other Adverse Event of Interest*, OAEI)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60) | Inotersen (N = 112) |
| Abnorme Koagulation | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| ARD [95% KI] [a] | N/A [N/A; N/A] | |
| Abnorme Leberfunktion | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 4 (6,7) | 14 (12,5) |
| ARD [95% KI] [a] | 5,8 [-3,0; 14,6] | |
| Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 7 (11,7) | 57 (50,9) |
| ARD [95% KI] [a] | **39,2 [26,9; 51,5]** | |
| Grippeähnliche Symptome | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 1 (1,7) | 18 (16,1) |
| ARD [95% KI] [a] | **14,4 [6,9; 21,9]** | |
| Erkrankungen des zentralen Nervensystems | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 32 (53,3) | 66 (58,9) |
| ARD [95% KI] [a] | 5,6 [-10,0; 21,2] | |
| Hämorrhagie | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 20 (33,3) | 40 (35,7) |
| ARD [95% KI] [a] | 2,4 [-12,5; 17,2] | |
| Mögliche Komplementaktivierung | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 16 (26,7) | 32 (28,6) |
| ARD [95% KI] [a] | 1,9 [-12,1; 15,9] | |
| Reduziertes Thyroxin | | |
| Patienten mit mindestens einem Ereignis: n (%) | 1 (1,7) | 3 (2,7) |
| ARD [95% KI] [a] | 1,0 [-3,4; 5,4] | |

a: Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des *Safety Set* der entsprechenden Behandlungsgruppe.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; N/A: *Not Applicable*

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
| Abnorme Koagulation | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Abnorme Leberfunktion | 3 (7,5) | 3 (4,1) | 6 (5,3) |
| Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle | 12 (30,0) | 20 (27,0) | 32 (28,1) |
| Grippeähnliche Symptome | 2 (5,0) | 6 (8,1) | 8 (7,0) |
| Erkrankungen des zentralen Nervensystems | 13 (32,5) | 26 (35,1) | 39 (34,2) |
| Hämorrhagie | 11 (27,5) | 15 (20,3) | 26 (22,8) |
| Mögliche Komplementaktivierung | 10 (25,0) | 14 (18,9) | 24 (21,1) |
| Reduziertes Thyroxin | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt.<br>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class* | | | |
| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
| Abnorme Koagulation | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Abnorme Leberfunktion | 4 (8,2) | 5 (5,9) | 9 (6,7) |
| Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle | 14 (28,6) | 23 (27,1) | 37 (27,6) |
| Grippeähnliche Symptome | 2 (4,1) | 6 (7,1) | 8 (6,0) |
| Erkrankungen des zentralen Nervensystems | 17 (34,7) | 36 (42,4) | 53 (39,6) |
| Hämorrhagie | 13 (26,5) | 18 (21,2) | 31 (23,1) |
| Mögliche Komplementaktivierung | 12 (24,5) | 21 (24,7) | 33 (24,6) |
| Reduziertes Thyroxin | 0 (0,0) | 2 (2,4) | 2 (1,5) |
| a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal gezählt.<br>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class* | | | |

Bei der Betrachtung der OAEIs wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie NEURO-TTR nur für zwei Ereignisgruppen beobachtet, die nachfolgend auf Ebene der *Preferred Terms* dargestellt werden: Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (Tabelle 4-58) und Grippeähnliche Symptome (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle | 7 (11,7) | 57 (50,9) |
| Injektionsstelle atrophisch | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Blauer Fleck an der Injektionsstelle | 2 (3,3) | 8 (7,1) |
| Verfärbung an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 5 (4,5) |
| Beschwerden an der Injektionsstelle | 1 (1,7) | 2 (1,8) |
| Erythem an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 35 (31,3) |
| Injektionsstelle Hämatom | 1 (1,7) | 3 (2,7) |
| Blutung an der Injektionsstelle | 1 (1,7) | 4 (3,6) |
| Verhärtung an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 4 (3,6) |
| Injektionsstelle entzündet | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Injektionsstelle geschwollen | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Ödem an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 4 (6,7) | 23 (20,5) |
| Injektionsstelle juckend | 0 (0,0) | 13 (11,6) |
| Ausschlag an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 5 (4,5) |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 6 (5,4) |
| Schwellung an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 6 (5,4) |
| Urtikaria an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Bläschen an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Blutung an der Gefäßpunktionsstelle | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

a: Auf Ebene der *Preferred Term*s wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

Die meisten unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle waren von leichter Ausprägung, es gab keine schweren derartigen Ereignisse. Diese Ereignisse wurden bei 7 Patienten (11,7%) der Placebo-Gruppe sowie bei 57 Patienten (50,9%) der Inotersen-Gruppe beobachtet. Ereignisse an der Injektionsstelle sind dafür bekannt, als potentielle Unverträglichkeiten einer subkutanen Behandlung mit ASOs wie Inotersen aufzutreten (siehe auch Tabelle 4-60).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Symptome (*Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| Grippeähnliche Symptome | 1 (1,7) | 18 (16,1) |
| Körpertemperatur erhöht | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| grippeähnliche Erkrankung | 1 (1,7) | 8 (7,1) |
| Fieber | 0 (0,0) | 11 (9,8) |

a: Auf Ebene der *Preferred Term*s wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

Konstitutionelle Symptome wie Fieber, Schüttelfrost oder Ermüdung können wie unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle bekanntermaßen bei der subkutanen Behandlung mit ASOs auftreten. Dementsprechend zeigten in der Inotersen-Gruppe 11 Patienten (9,8%) Fieber, 8 Patienten (7,1%) eine grippeähnliche Erkrankung und 1 Patient (0,9%) eine erhöhte Körpertemperatur. Dagegen hatte nur 1 Patient (1,7%) der Placebo-Gruppe eine grippeähnliche Erkrankung.

***Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle***

Die Analyse der lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle zielte darauf ab, Ereignisse, die bekanntermaßen mit der subkutanen Applikation von ASOs in Beziehung stehen, zu untersuchen. Gleichzeitig wurden durch die Definition der lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle solche Ereignisse aus der Analyse eliminiert, die nur von transienter Dauer waren (siehe Tabelle 4-47). In der Studie NEURO-TTR war die Mehrzahl der lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (Tabelle 4-60) leicht, bei keinem Patienten kam es zu einem Abbruch der Behandlung aufgrund lokaler Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle. Alle Ereignisse traten in der Inotersen-Gruppe auf, die meisten dieser Ereignisse waren Erythema und Schmerzen an der Injektionsstelle. Insgesamt war der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, mit 1,07% vergleichsweise gering. Lokale Unverträglichkeiten sind übliche Ereignisse bei subkutanen Anwendungen und in Zusammenhang mit ASOs. Noch geringere Ereigniszahlen zeigten sich in der Studie NEURO-TTR OLE (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*)

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle [b] | 0 (0,0) | 36 (32,1) |

| | | |
|---|---|---|
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [b]** | | |
| Erythem an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 29 (25,9) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 13 (11,6) |
| Injektionsstelle juckend | 0 (0,0) | 10 (8,9) |
| Schwellung an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 5 (4,5) |
| Druckschmerz an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| **Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle führten [b, c]** | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,0 (0,0) | 1,07 (2,152) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 0,0 | 0,0; 12,5 |
| Erythem an der Injektionsstelle: | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,0 (0,000) | 0,66 (1,590) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 0,0 | 0,0; 12,5 |
| Schmerzen an der Injektionsstelle: | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,0 (0,000) | 0,27 (0,882) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 0,0 | 0,0; 5,3 |
| Injektionsstelle juckend: | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,0 (0,000) | 0,17 (0,614) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 0,0 | 0,0; 4,2 |
| Schwellung an der Injektionsstelle: | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,0 (0,000) | 0,07 (0,335) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 0,0 | 0,0; 2,0 |

a: Auf Ebene der *Preferred Term*s wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens 2 Tage anhielten (d.h., die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten). Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

**NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)**

| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
|---|---|---|---|
| Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle [b] | 8 (20,0) | 12 (16,2) | 20 (17,5) |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [b]** | | | |
| Erythem an der Injektionsstelle | 2 (5,0) | 8 (10,8) | 10 (8,8) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 4 (10,0) | 5 (6,8) | 9 (7,9) |
| Injektionsstelle juckend | 3 (7,5) | 6 (8,1) | 9 (7,9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Schwellung an der Injektionsstelle | 1 (2,5) | 2 (2,7) | 3 (2,6) |
| Druckschmerz an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| **Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle führten [b, c]** | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,39 (0,929) | 0,27 (0,712) | 0,31 (0,739) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 3,8 | 0,0; 3,6 | 0,0; 3,8 |
| Erythem an der Injektionsstelle: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,10 (0,496) | 0,14 (0,461) | 0,12 (0,472) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 3,0 | 0,0; 2,6 | 0,0; 3,0 |
| Schmerzen an der Injektionsstelle: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,13 (0,397) | 0,14 (0,576) | 0,13 (0,518) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 1,5 | 0,0; 3,6 | 0,0; 3,6 |
| Injektionsstelle juckend: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,12 (0,623) | 0,13 (0,490) | 0,13 (0,538) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 3,8 | 0,0; 2,6 | 0,0; 3,8 |
| Schwellung an der Injektionsstelle: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,04 (0,243) | 0,04 (0,234) | 0,04 (0,236) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 1,5 | 0,0; 1,9 | 0,0; 1,9 |

a: Auf Ebene der *Preferred Term*s wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens 2 Tage anhielten (d.h., die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten). Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

**NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)**

| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
|---|---|---|---|
| Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle [b] | 8 (16,3) | 15 (17,6) | 23 (17,2) |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [b]** | | | |
| Erythem an der Injektionsstelle | 2 (4,1) | 8 (9,4) | 10 (7,5) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 4 (8,2) | 11 (12,9) | 15 (11,2) |
| Injektionsstelle juckend | 3 (6,1) | 6 (7,1) | 9 (6,7) |
| Schwellung an der Injektionsstelle | 1 (2,0) | 2 (2,4) | 3 (2,2) |
| Druckschmerz an der Injektionsstelle | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| **Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle führten [b, c]** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Durchschnitt (SD) | 0,26 (0,723) | 0,21 (0,506) | 0,23 (0,592) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 3,8 | 0,0; 2,4 | 0,0; 3,8 |
| Erythem an der Injektionsstelle: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,06 (0,320) | 0,10 (0,311) | 0,08 (0,314) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 2,1 | 0,0; 1,5 | 0,0; 2,1 |
| Schmerzen an der Injektionsstelle: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,08 (0,274) | 0,14 (0,418) | 0,12 (0,372) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 1,1 | 0,0; 2,4 | 0,0; 2,4 |
| Injektionsstelle juckend: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,10 (0,563) | 0,08 (0,298) | 0,09 (0,413) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 3,8 | 0,0; 1,5 | 0,0; 3,8 |
| Schwellung an der Injektionsstelle: | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,02 (0,159) | 0,02 (0,150) | 0,02 (0,153) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 1,1 | 0,0; 1,2 | 0,0; 1,2 |

a: Auf Ebene der *Preferred Term*s wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens 2 Tage anhielten (d.h., die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten). Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

### *Grippeähnliche Reaktionen*

Grippeähnliche Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost oder Muskelschmerzen sind oft beobachtete Nebenwirkungen nach einer systemischen Verabreichung von ASOs wie Inotersen. In der Studie NEURO-TTR wurden solche Reaktionen dennoch nur nach 0,21% aller Injektionen mit Inotersen verzeichnet (Tabelle 4-61). Insgesamt hatte 1 Patient (1,7%) in der Placebo-Gruppe und 10 Patienten (8,9%) in der Inotersen-Gruppe insgesamt 1 bzw. 12 Ereignisse einer grippeähnlichen Erkrankung. Ein Patient in der Inotersen-Gruppe unterbrach dauerhaft die Behandlung aufgrund moderater unerwünschter Ereignisse von Fieber, Arthralgie und Myalgie. Für die Studie NEURO-TTR OLE zeigten sich vergleichbare Zahlen (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | Placebo (N = 60)<br>n (%) [a] | Inotersen (N = 112)<br>n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einer grippeähnlichen Reaktion [b] | 1 (1,7) | 10 (8,9) |

| | | |
|---|---|---|
| grippeähnliche Erkrankungen | 1 (1,7) | 8 (7,1) |
| Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie) | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| **Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten [b, c]** | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,02 (0,193) | 0,21 (0,749) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 1,5 | 0,0; 4,8 |
| grippeähnliche Erkrankungen | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,02 (0,193) | 0,16 (0,638) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 1,5 | 0,0; 4,8 |
| Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie) | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,0 (0,000) | 0,05 (0,413) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 0,0 | 0,0; 4,0 |

a: Auf jeder Ebene wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

b: Grippeähnliche Reaktionen wurden definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

**NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017)**

| | Placebo-Inotersen (N = 40) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 74) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 114) n (%) [a] |
|---|---|---|---|
| Patienten mit mindestens einer grippeähnlichen Reaktion [b] | 2 (5,0) | 1 (1,4) | 3 (2,6) |
| grippeähnliche Erkrankungen | 2 (5,0) | 1 (1,4) | 3 (2,6) |
| Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| **Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten [b, c]** | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,86 (5,269) | 0,01 (0,098) | 0,31 (3,123) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 33,3 | 0,0; 0,8 | 0,0; 33,3 |

a: Auf jeder Ebene wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens 2 Tage anhielten (d.h., die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten). Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

| **NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo-Inotersen (N = 49) n (%) [a] | Inotersen-Inotersen (N = 85) n (%) [a] | Alle Patienten (N = 134) n (%) [a] |
| Patienten mit mindestens einer grippeähnlichen Reaktion [b] | 2 (4,1) | 1 (1,2) | 3 (2,2) |
| grippeähnliche Erkrankungen | 2 (4,1) | 1 (1,2) | 3 (2,2) |
| Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| **Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten [b, c]** | | | |
| Durchschnitt (SD) | 0,14 (0,846) | 0,01 (0,074) | 0,06 (0,515) |
| Minimum; Maximum | 0,0; 5,9 | 0,0; 0,7 | 0,0; 5,9 |

a: Auf jeder Ebene wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens 2 Tage anhielten (d.h., die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten). Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: (A/B)×100. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N

## Zusammenfassung

Insgesamt ist Inotersen ein Arzneimittel mit einem ausgewogenen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN. Die wesentlichen Sicherheitsaspekte betreffen Thrombozytopenien und Ereignisse einer Glomerulonephritis, die bei insgesamt 3 Patienten in der Inotersen-Gruppe auftrat. Diese unerwünschten Ereignisse können durch entsprechend regelmäßige Labortests effektiv detektiert werden und sind darüber hinaus im Wesentlichen reversibel, wenn die Behandlung mit Inotersen unterbrochen wird. Von den 5 Todesfällen, die in der Inotersen-Gruppe auftraten, waren 4 Fälle nicht mit Inotersen in Verbindung stehend, sondern vielmehr durch die Krankheitsprogression und die mit der Krankheit assoziierten Komplikationen begründet. Ein Todesfall stand in Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie und daraus resultierend mit einer Hirnblutung. Dabei ist zu beachten, dass dieser Todesfall vor der Einführung eines häufigeren Monitorings für die Thrombozytenzahl aufgetreten ist. Zudem zeigten sich teils unausgeglichene Basiswerte der Patienten, wobei die Inotersen-Gruppe durchschnittlich schwerere Kardiomyopathien und einen höheren Grad an autonomen Neuropathien im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufwies. Diese Imbalance könnte auch in einem gewissen Ausmaß die höhere Anzahl an unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Inotersen-Gruppe erklären.

Die statistisch signifikante und klinisch relevante Wirksamkeit auf Ebene patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und das hier

dargestellte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Inotersen in Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der systemischen und tödlich verlaufenden hATTR-PN begründet eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Im Studienprotokoll wurden mehrere Subgruppenanalysen *a priori* geplant. Darüber hinaus wurden für das hier vorliegende Dossier diejenigen Subgruppenanalysen *post-hoc* durchgeführt, für die im Studienbericht keine entsprechenden Analysen bei spezifischen patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

Bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest werden im Folgenden die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalyse berichtet. Liefert der Interaktionstest hingegen einen p-Wert von > 0,05, wird auf eine spezifische Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dazu wurde den Vorgaben des IQWiG folgend [35] eine Effektmodifikation als signifikant eingestuft, wenn der dazugehörige Interaktionstest einen p-Wert von ≤ 0,05 aufweist. Unabhängig von einer statistisch signifikanten Interaktion werden in jedem Fall die Interaktions-p-Werte für alle Endpunkte und Subgruppenmerkmale dargestellt.

**Subgruppenmerkmale und Ausprägungen**

Folgende Subgruppenmerkmale und Ausprägungen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) wurden *a priori* im Studienprotokoll definiert:

- Val30Met-TTR-Mutation (ja / nein)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Rasse (weiß / nicht weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Südamerika und Australasien)
- Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (ja / nein)
- Krankheitsstadium (Stadium 1 / Stadium 2)
- CM-ECHO-Set (eingeschlossen / nicht eingeschlossen)

Eine genauere Darstellung, welche Subgruppenmerkmale für welche patientenrelevanten Endpunkte *a priori* oder *post-hoc* spezifiziert wurden, findet sich in der tabellarischen Darstellung der Interaktions-p-Werte für den jeweiligen Endpunkt.

Die Stratifizierungsfaktoren „vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal vs. keine derartige Behandlung“, „Krankheitsstadium 1 vs. 2“ sowie „Val30Met-Mutation des TTR-Gens vs. Nicht-Val30Met-Mutationen“ in den IXRS-Daten weichen von den wirklichen Daten im eCRF ab. Für die Wirksamkeitsendpunkte basierten sowohl die Analysen für die Gesamtpopulation als auch die Subgruppenanalysen auf den Einträgen in den IXRS-Daten, für die Sicherheitsendpunkte auf den Einträgen im eCRF. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte basierend auf den eCRF-Einträgen und für die Sicherheitsendpunkte basierend auf den IXRS-Daten wiederholt.

Die Interpretation der nachfolgend dargestellten Subgruppenanalysen ist hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens einigen Limitationen unterworfen. Zum einen ergibt sich durch die große Anzahl an *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen das Problem, dass diese zusätzlich durchgeführten Analysen nicht für multiples Testen adjustiert wurden. Daher besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art. Spezifisch heißt das, dass bei einem Signifikanzniveau von 0,05 dementsprechend 5% der insgesamt 996 *post-hoc* durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse erwarten lassen; die Nullhypothese, dass kein

Beleg für eine Interaktion besteht, wird also dementsprechend in 49–50 Fällen fälschlicherweise abgelehnt. Darin nicht eingerechnet sind die zur Sensitivitätsanalyse zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse können aufgrund der hier geschilderten Limitationen nur deskriptiv und nicht konfirmatorisch betrachtet werden. Die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.1 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS- LL)

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des NIS und NIS-LL**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für verschiedene Domänen und Zeitpunkte des NIS und NIS-LL (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-62: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 66 |
| ***NIS-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,648 | 0,520 |
| Alter [b] | **0,037** | 0,279 |
| Geschlecht [b] | 0,357 | 0,375 |
| Rasse [b] | 0,908 | 0,855 |
| Region [b] | 0,755 | 0,686 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,144 | 0,312 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,616 | 0,132 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,591 | 0,732 |
| ***NIS – Cranial Nerves:*** Auf eine Subgruppenanalyse für diese Domäne des NIS wird verzichtet (siehe Analyse der Gesamtpopulation in Abschnitt 4.3.1.3.1). | | |
| ***NIS – Muscle Weakness*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,317 | 0,776 |
| Alter [b] | 0,074 | 0,163 |
| Geschlecht [b] | 0,811 | 0,312 |
| Rasse [b] | 0,739 | 0,831 |
| Region [b] | 0,588 | 0,286 |

| | | |
|---|---|---|
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,228 | 0,367 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,887 | **0,030** |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,929 | 0,300 |
| ***NIS – Reflexes*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,933 | 0,385 |
| Alter [b] | 0,944 | 0,682 |
| Geschlecht [b] | **0,045** | 0,368 |
| Rasse [b] | 0,708 | 0,995 |
| Region [b] | 0,810 | 0,244 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,549 | 0,700 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,069 | 0,150 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,130 | 0,857 |
| ***NIS – Sensation – Index Finger*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,538 | 0,099 |
| Alter [b] | 0,095 | 0,659 |
| Geschlecht [b] | 0,569 | 0,864 |
| Rasse [b] | 0,942 | 0,301 |
| Region [b] | 0,811 | 0,158 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,431 | 0,106 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,198 | **0,002** |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,309 | 0,627 |
| ***NIS – Sensation – Great Toe*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,743 | 0,316 |
| Alter [b] | **0,043** | 0,510 |
| Geschlecht [b] | 0,530 | 0,686 |
| Rasse [b] | 0,535 | 0,557 |
| Region [b] | 0,092 | 0,560 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,401 | 0,545 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,569 | 0,904 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,969 | 0,072 |
| ***NIS – Sensation*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,513 | 0,664 |
| Alter [b] | **0,017** | 0,461 |
| Geschlecht [b] | 0,969 | 0,704 |
| Rasse [b] | 0,733 | 0,344 |
| Region [b] | 0,260 | 0,465 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,301 | 0,493 |

| | | |
|---|---|---|
| Krankheitsstadium [b] | 0,244 | **0,044** |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,560 | 0,218 |
| ***NIS-LL-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,888 | 0,608 |
| Alter [b] | 0,265 | 0,552 |
| Geschlecht [b] | 0,506 | 0,585 |
| Rasse [b] | 0,783 | 0,512 |
| Region [b] | 0,740 | 0,724 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,240 | 0,951 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,833 | 0,165 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,915 | 0,886 |
| ***NIS-LL – Muscle Weakness*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,621 | 0,569 |
| Alter [b] | 0,414 | 0,660 |
| Geschlecht [b] | 0,999 | 0,399 |
| Rasse [b] | 0,916 | 0,570 |
| Region [b] | 0,813 | 0,315 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,290 | 0,674 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,811 | **0,028** |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,957 | 0,626 |
| ***NIS-LL – Reflexes*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,974 | 0,060 |
| Alter [b] | 0,368 | 0,523 |
| Geschlecht [b] | 0,109 | 0,756 |
| Rasse [b] | 0,845 | 0,809 |
| Region [b] | 0,320 | 0,307 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,942 | 0,791 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,933 | 0,289 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,966 | 0,803 |
| ***NIS-LL – Sensation*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,743 | 0,316 |
| Alter [b] | **0,043** | 0,510 |
| Geschlecht [b] | 0,530 | 0,686 |
| Rasse [b] | 0,535 | 0,557 |
| Region [b] | 0,092 | 0,560 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,401 | 0,545 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,569 | 0,904 |

| | | |
|---|---|---|
| CM-ECHO-Set [b] | 0,969 | 0,072 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***NIS-Gesamtwert*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,037*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 38,71 (23,599) | 43,60 (24,756) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 33 (97,06) | 55 (93,22) |
| Mittelwert (SD) | 43,09 (26,810) | 46,45 (27,028) |
| LS Mean (SE) [a] | 5,96 (1,745) | 3,57 (1,384) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,38 [-6,58; 1,81] | |
| p-Wert | 0,264 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,253 [-0,181; 0,686] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 49,77 (25,109) | 50,35 (26,658) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 23 (92,00) | 40 (85,11) |
| Mittelwert (SD) | 60,49 (31,807) | 52,26 (31,528) |

| | | |
|---|---|---|
| LS Mean (SE) [a] | 10,71 (1,996) | 1,43 (1,532) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -9,28 [-14,24; -4,33] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,806 [0,271; 1,335] | |
| ***NIS – Muscle Weakness*** | | |
| ***Krankheitsstadium, Interaktions-p-Wert: 0,030*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Stadium 1: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 39 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 39 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,35 (11,683) | 16,22 (14,501) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 33 (84,62) | 56 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 20,58 (19,953) | 18,08 (14,845) |
| LS Mean (SE) [a] | 8,59 (1,707) | 2,78 (1,299) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -5,81 [-9,90; -1,71] | |
| p-Wert | 0,006 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,725 [0,280; 1,166] | |
| Stadium 2: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 20 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 34,89 (12,699) | 30,88 (18,955) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 19 (95,00) | 29 (80,56) |
| Mittelwert (SD) | 53,39 (15,416) | 37,84 (22,062) |
| LS Mean (SE) [a] | 18,67 (2,300) | 5,22 (1,857) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -13,45 [-18,96; -7,94] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,188 [0,556; 1,810] | |
| ***NIS – Reflexes*** | | |
| ***Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,045*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Männlich: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 41 | 75 |

| | | |
|---|---|---|
| Basiswert | | |
| n (%) | 41 (100,00) | 75 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,95 (6,265) | 11,44 (5,967) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 40 (97,56) | 66 (88,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,10 (6,831) | 12,09 (6,184) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,23 (0,552) | 1,02 (0,432) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,20 [-1,58; 1,17] | |
| p-Wert | 0,769 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,097 [-0,296; 0,490] | |
| Weiblich: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 18 | 31 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 18 (100,00) | 31 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,44 (6,747) | 9,76 (5,972) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 16 (88,89) | 29 (93,55) |
| Mittelwert (SD) | 12,63 (6,438) | 9,90 (6,236) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,68 (0,856) | -0,10 (0,653) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,79 [-4,89; -0,68] | |
| p-Wert | 0,010 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,778 [0,142; 1,406] | |
| ***NIS – Sensation – Index Finger*** | | |
| ***Krankheitsstadium, Interaktions-p-Wert: 0,002*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Stadium 1: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 39 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 39 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 2,41 (2,381) | 3,47 (2,936) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 33 (84,62) | 56 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 2,95 (2,731) | 3,20 (2,968) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,49 (0,430) | -0,29 (0,324) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,78 [-1,83; 0,27] | |
| p-Wert | 0,143 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,320 [-0,113; 0,752] | |
| Stadium 2: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 20 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,73 (4,025) | 5,69 (4,191) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 19 (95,00) | 29 (80,56) |
| Mittelwert (SD) | 9,18 (3,990) | 6,00 (4,381) |
| LS Mean (SE) [a] | 4,07 (0,560) | 0,50 (0,463) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,57 [-4,97; -2,17] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,277 [0,637; 1,906] | |
| ***NIS – Sensation – Great Toe*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,043*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,35 (4,736) | 10,33 (3,685) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 33 (97,06) | 55 (93,22) |
| Mittelwert (SD) | 9,67 (4,998) | 10,75 (4,015) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,32 (0,383) | 0,49 (0,303) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,18 [-0,75; 1,11] | |
| p-Wert | 0,709 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,023 [-0,409; 0,454] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,34 (4,173) | 9,99 (4,469) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 23 (92,00) | 40 (85,11) |
| Mittelwert (SD) | 11,26 (4,721) | 9,60 (4,295) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,90 (0,441) | -0,41 (0,337) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,32 [-2,41; -0,22] | |
| p-Wert | 0,019 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,487 [-0,035; 1,005] | |
| ***NIS – Sensation*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,017*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,26 (6,922) | 13,89 (5,686) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 33 (97,06) | 55 (93,22) |
| Mittelwert (SD) | 13,36 (7,818) | 14,35 (6,337) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,34 (0,636) | 0,91 (0,501) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,43 [-1,97; 1,12] | |
| p-Wert | 0,586 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,154 [-0,279; 0,585] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 14,72 (6,710) | 15,05 (7,010) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 23 (92,00) | 40 (85,11) |
| Mittelwert (SD) | 17,26 (7,515) | 14,58 (7,736) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,71 (0,732) | -0,62 (0,562) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,33 [-5,15; -1,51] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,780 [0,245; 1,308] | |
| ***Krankheitsstadium, Interaktions-p-Wert: 0,044*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |

| | | |
|---|---|---|
| Stadium 1: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 39 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 39 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,90 (5,492) | 13,11 (5,626) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 33 (84,62) | 56 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,18 (6,838) | 12,69 (5,929) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,24 (0,683) | -0,69 (0,508) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,93 [-3,59; -0,27] | |
| p-Wert | 0,023 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,518 [0,080; 0,954] | |
| Stadium 2: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 20 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 18,00 (7,017) | 16,93 (6,844) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 19 (95,00) | 29 (80,56) |
| Mittelwert (SD) | 22,89 (6,802) | 17,95 (7,497) |
| LS Mean (SE) [a] | 5,66 (0,889) | 0,90 (0,723) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -4,76 [-6,96; -2,56] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,088 [0,463; 1,702] | |
| ***NIS-LL – Muscle Weakness*** | | |
| ***Krankheitsstadium, Interaktions-p-Wert: 0,028*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Stadium 1: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 39 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 39 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 8,65 (8,891) | 10,98 (9,748) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 33 (84,62) | 56 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 14,02 (14,054) | 12,81 (10,813) |
| LS Mean (SE) [a] | 5,44 (1,036) | 2,14 (0,790) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,31 [-5,81; -0,80] | |
| p-Wert | 0,010 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,614 [0,172; 1,052] | |
| Stadium 2: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 20 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 22,64 (8,690) | 19,72 (12,069) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 19 (95,00) | 29 (80,56) |
| Mittelwert (SD) | 32,96 (8,892) | 22,88 (12,820) |
| LS Mean (SE) [a] | 10,33 (1,397) | 2,31 (1,117) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -8,02 [-11,40; -4,65] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,292 [0,651; 1,922] | |
| ***NIS-LL – Sensation*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,043*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,35 (4,736) | 10,33 (3,685) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 33 (97,06) | 55 (93,22) |
| Mittelwert (SD) | 9,67 (4,998) | 10,75 (4,015) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,32 (0,383) | 0,49 (0,303) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,18 [-0,75; 1,11] | |
| p-Wert | 0,709 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,023 [-0,409; 0,454] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,34 (4,173) | 9,99 (4,469) |

| Woche 35 | | |
|---|---|---|
| n (%) | 23 (92,00) | 40 (85,11) |
| Mittelwert (SD) | 11,26 (4,721) | 9,60 (4,295) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,90 (0,441) | -0,41 (0,337) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,32 [-2,41; -0,22] | |
| p-Wert | 0,019 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,487 [-0,035; 1,005] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-62).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Für alle dargestellten Subgruppenmerkmale ergab sich bei Ausprägungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ein Vorteil zugunsten von Inotersen (Tabelle 4-63). Bis auf die Veränderung der Werte für die NIS-Domänen „*Reflexes*" und „*Sensation – Great Toe*" sowie für die NIS-LL-Domäne „*Sensation*" jeweils zu Woche 35 zeigten die Analysen der anderen hier dargestellten Domänen auch für die Gesamtpopulation einen solchen Vorteil (Tabelle 4-20). Betrachtet man die NIS-Domänen „*Sensation – Index Finger*" und „*Sensation*", ergaben sich im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation für die Analyse der Subgruppe „Krankheitsstadium" mit der Ausprägung „Stadium 1" bzw. der Subgruppe „Alter" mit der Ausprägung „< 65 Jahre" keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Placebo und Inotersen. Dies gilt auch für den NIS-Gesamtwert bei der Analyse der Subgruppe „Alter" mit der Ausprägung „< 65 Jahre". Dagegen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotersen bei der Analyse der NIS-Domänen „*Reflexes*" für die Subgruppe „Geschlecht" mit der Ausprägung „Weiblich" und „*Sensation – Great Toe*" für die Subgruppe „Alter" mit der Ausprägung „≥ 65 Jahre" sowie der NIS-LL-Domäne „*Sensation*" für die Subgruppe „Alter" mit der Ausprägung „≥ 65 Jahre" gezeigt werden. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Responderanalysen**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für das Subgruppenmerkmal „Alter" sowohl für die Responderanalyse des NIS- als auch des NIS-LL-Gesamtwertes mit einem Schwellenwert von ≤ 2 in Woche 35 (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-64: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) – Responderanalysen“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 66 |
| ***Responderanalyse NIS-Gesamtwert, MID ≤ 2*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,868 | 0,638 |
| Alter [b] | **0,011** | 0,966 |
| Geschlecht [b] | 0,087 | 0,118 |
| Rasse [b] | 0,430 | 0,975 |
| Region [b] | 0,142 | 0,787 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,147 | 0,271 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,732 | 0,950 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,452 | 0,917 |
| ***Responderanalyse NIS-LL-Gesamtwert, MID ≤ 2*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,746 | 0,171 |
| Alter [b] | **0,041** | 0,462 |
| Geschlecht [b] | 0,416 | 0,543 |
| Rasse [b] | 0,166 | 0,971 |
| Region [b] | 0,207 | 0,424 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,282 | 0,191 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,739 | 0,472 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,822 | 0,970 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***Responderanalyse NIS-Gesamtwert, MID ≤ 2 [a]*** | | |
| Woche 35 | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,011*** | | |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 33 (97,1) | 55 (93,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 19 (55,9) | 29 (49,2) |
| OR [95% KI] | 0,8 [0,33; 1,78] | |
| p-Wert | 0,532 | |
| RR [95% KI] | 0,9 [0,59; 1,31] | |
| p-Wert | 0,525 | |
| ARD [95% KI] | -6,73% [-27,74%; 14,28%] | |
| p-Wert | 0,534 | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 23 (92,0) | 40 (85,1) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 3 (12,0) | 21 (44,7) |
| OR [95% KI] | 5,9 [1,56; 22,54] | |
| p-Wert | 0,009 | |
| RR [95% KI] | 3,7 [1,23; 11,28] | |
| p-Wert | 0,020 | |
| ARD [95% KI] | 32,68% [13,59%; 51,77%] | |
| p-Wert | 0,005 | |
| ***Responderanalyse NIS-LL-Gesamtwert, MID ≤ 2 [a]*** | | |
| Woche 35 | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,041*** | | |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 33 (97,1) | 55 (93,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 21 (61,8) | 34 (57,6) |

| | | |
|---|---|---|
| OR [95% KI] | 0,8 [0,36; 2,00] | |
| p-Wert | 0,696 | |
| RR [95% KI] | 0,9 [0,66; 1,32] | |
| p-Wert | 0,692 | |
| ARD [95% KI] | -4,14% [-24,77%; 16,50%] | |
| p-Wert | 0,697 | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 23 (92,0) | 40 (85,1) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 7 (28,0) | 27 (57,4) |
| OR [95% KI] | 3,5 [1,22; 9,89] | |
| p-Wert | 0,020 | |
| RR [95% KI] | 2,1 [1,04; 4,03] | |
| p-Wert | 0,037 | |
| ARD [95% KI] | 29,45% [6,87%; 52,02%] | |
| p-Wert | 0,018 | |

a: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten der entsprechenden Subgruppe und Behandlungsgruppe der *Full Analysis Set*-Population.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-64).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation für Woche 35 (Tabelle 4-21) zeigten die hier dargestellten Responderanalysen der Subgruppe „Alter“ mit der Ausprägung „≥ 65 Jahre“ sowohl für den NIS- als auch den NIS-LL-Gesamtwert statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, spezifisch zugunsten von Inotersen (Tabelle 4-65). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Bei der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Analyse der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)“ auf Basis der eCRF-Strata ergaben sich Abweichungen in Form wegfallender statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsstadium“ (NIS-Domänen „*Muscle Weakness*“ und „*Sensation*” sowie NIS-LL-Domäne „*Muscle Weakness*“, jeweils Woche 66). Es wurde weiterhin ein zusätzlicher statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert (NIS-Domäne „*Sensation – Index Finger*”, Woche 66, Val30Met-TTR-Mutation) gefunden, die Analyse der Subgruppe mit der Ausprägung „Nein“ zeigte einen im Gegensatz zur

Gesamtpopulation statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.2 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und m+7**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für verschiedene Domänen und Zeitpunkte des +7 und m+7 (siehe Tabelle 4-66).

Tabelle 4-66: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 66 |
| ***+7-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,572 | 0,268 |
| Alter [b] | 0,615 | 0,450 |
| Geschlecht [b] | 0,882 | 0,570 |
| Rasse [b] | **0,008** | **0,015** |
| Region [b] | 0,557 | 0,186 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,472 | 0,757 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,911 | 0,851 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,277 | **0,017** |
| ***+7 – Nerve Conduction*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,180 | 0,175 |
| Alter [b] | 0,833 | 0,422 |
| Geschlecht [b] | 0,643 | 0,958 |
| Rasse [b] | **0,007** | **0,015** |
| Region [b] | 0,877 | 0,097 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,241 | 0,430 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,954 | 0,392 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,454 | 0,101 |

| | | |
|---|---|---|
| ***+7 – Vibration Detection Threshold*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,164 | 0,312 |
| Alter [b] | 0,177 | 0,857 |
| Geschlecht [b] | 0,499 | 0,074 |
| Rasse [b] | 0,135 | 0,095 |
| Region [b] | 0,164 | 0,485 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,741 | 0,377 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,249 | 0,666 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,301 | **0,034** |
| ***+7 – Heart Rate to Deep Breathing*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,776 | 0,911 |
| Alter [b] | 0,347 | 1,000 |
| Geschlecht [b] | 0,396 | 0,177 |
| Rasse [b] | 0,860 | 0,970 |
| Region [b] | 0,256 | 0,846 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,833 | 0,705 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,797 | 0,612 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,916 | 0,187 |
| ***m+7-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,250 | 0,211 |
| Alter [b] | 0,587 | 0,753 |
| Geschlecht [b] | 0,832 | 0,274 |
| Rasse [b] | 0,686 | 0,348 |
| Region [b] | 0,458 | 0,375 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,558 | 0,238 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,675 | 0,143 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,446 | **0,034** |
| ***m+7 – Nerve Conduction*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,633 | 0,789 |
| Alter [b] | 0,665 | 0,462 |
| Geschlecht [b] | 0,448 | 0,676 |
| Rasse [b] | 0,594 | 0,770 |
| Region [b] | 0,938 | 0,664 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,487 | 0,711 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,889 | 0,855 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,466 | 0,223 |

| | | |
|---|---|---|
| ***m+7 – Heat-Pain Sensation*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,977 | 0,482 |
| Alter [b] | 0,450 | 0,998 |
| Geschlecht [b] | 0,610 | 0,574 |
| Rasse [b] | 0,644 | 0,499 |
| Region [b] | 0,307 | 0,656 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,739 | 0,419 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,556 | 0,431 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,219 | **0,003** |
| ***m+7 – Touch-Pressure Sensation*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,103 | **0,024** |
| Alter [b] | 0,150 | 0,733 |
| Geschlecht [b] | 0,926 | 0,349 |
| Rasse [b] | 0,654 | 0,101 |
| Region [b] | 0,286 | 0,185 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,480 | 0,440 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,224 | **0,002** |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,653 | 0,819 |
| ***m+7 – Heart Rate to Deep Breathing*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,776 | 0,911 |
| Alter [b] | 0,347 | 1,000 |
| Geschlecht [b] | 0,396 | 0,177 |
| Rasse [b] | 0,860 | 0,970 |
| Region [b] | 0,256 | 0,846 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,833 | 0,705 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,797 | 0,612 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,916 | 0,187 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***+7-Gesamtwert*** | | |
| ***Rasse, Interaktions-p-Wert: 0,008*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 53 | 100 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 53 (100,00) | 100 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 15,38 (7,029) | 16,83 (5,525) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 51 (96,23) | 91 (91,00) |
| Mittelwert (SD) | 16,31 (6,757) | 17,33 (5,564) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,46 (0,309) | 0,30 (0,237) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,16 [-0,91; 0,60] | |
| p-Wert | 0,680 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,136 [-0,207; 0,479] | |
| Nicht weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 6 | 6 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 6 (100,00) | 6 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,93 (6,709) | 11,32 (7,686) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 5 (83,33) | 4 (66,67) |
| Mittelwert (SD) | 15,31 (4,724) | 10,94 (10,643) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,06 (0,943) | -1,08 (1,093) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -4,14 [-6,99; -1,30] | |
| p-Wert | 0,005 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,877 [-0,540; 2,240] | |
| ***Rasse, Interaktions-p-Wert: 0,015*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |

| | | |
|---|---|---|
| Weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 53 | 100 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 53 (100,00) | 100 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 15,38 (7,029) | 16,83 (5,525) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 47 (88,68) | 82 (82,00) |
| Mittelwert (SD) | 16,98 (6,488) | 17,86 (4,849) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,32 (0,350) | 0,64 (0,269) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,68 [-1,55; 0,18] | |
| p-Wert | 0,119 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,385 [0,022; 0,746] | |
| Nicht weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 6 | 6 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 6 (100,00) | 6 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,93 (6,709) | 11,32 (7,686) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 5 (83,33) | 3 (50,00) |
| Mittelwert (SD) | 17,58 (4,218) | 7,24 (4,654) |
| LS Mean (SE) [a] | 4,28 (1,044) | -0,70 (1,325) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -4,98 [-8,31; -1,66] | |
| p-Wert | 0,004 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,039 [-0,540; 2,545] | |
| ***CM-ECHO-Set, Interaktions-p-Wert: 0,017*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 15,08 (5,281) | 16,28 (5,034) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 31 (96,88) | 59 (84,29) |
| Mittelwert (SD) | 16,41 (5,711) | 17,65 (4,425) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,24 (0,429) | 0,94 (0,314) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,30 [-1,35; 0,75] | |
| p-Wert | 0,573 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,146 [-0,289; 0,581] | |
| Nicht eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 15,20 (8,687) | 16,98 (7,027) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 21 (77,78) | 26 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 17,97 (7,073) | 17,09 (6,729) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,17 (0,518) | -0,19 (0,459) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,36 [-3,69; -1,03] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,974 [0,360; 1,578] | |
| ***+7 – Nerve Conduction*** | | |
| ***Rasse, Interaktions-p-Wert: 0,007*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 53 | 100 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 53 (100,00) | 100 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,07 (5,459) | 12,17 (4,713) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 51 (96,23) | 91 (91,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,94 (5,529) | 12,63 (4,635) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,51 (0,271) | 0,35 (0,207) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,16 [-0,82; 0,51] | |
| p-Wert | 0,641 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,151 [-0,193; 0,494] | |
| Nicht weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 6 | 6 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 6 (100,00) | 6 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 8,77 (5,475) | 7,88 (5,617) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 5 (83,33) | 4 (66,67) |
| Mittelwert (SD) | 10,57 (4,015) | 7,32 (8,472) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,56 (0,839) | -1,16 (0,960) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,73 [-6,24; -1,22] | |
| p-Wert | 0,004 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,889 [-0,531; 2,253] | |
| ***Rasse, Interaktions-p-Wert: 0,015*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 53 | 100 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 53 (100,00) | 100 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,07 (5,459) | 12,17 (4,713) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 47 (88,68) | 82 (82,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,46 (5,192) | 13,03 (4,008) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,16 (0,259) | 0,56 (0,201) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,60 [-1,24; 0,04] | |
| p-Wert | 0,064 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,447 [0,083; 0,809] | |
| Nicht weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 6 | 6 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 6 (100,00) | 6 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 8,77 (5,475) | 7,88 (5,617) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 5 (83,33) | 3 (50,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,71 (4,126) | 5,16 (4,834) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,53 (0,780) | -0,29 (0,990) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,82 [-6,30; -1,34] | |
| p-Wert | 0,003 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,075 [-0,511; 2,588] | |
| ***+7 – Vibration Detection Threshold*** | | |
| ***CM-ECHO-Set, Interaktions-p-Wert: 0,034*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |

| | | |
|---|---|---|
| Eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 2,31 (1,061) | 2,47 (1,175) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 31 (96,88) | 59 (84,29) |
| Mittelwert (SD) | 2,22 (1,374) | 2,70 (1,079) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,18 (0,145) | 0,11 (0,106) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,29 [-0,06; 0,65] | |
| p-Wert | 0,102 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,255 [-0,182; 0,691] | |
| Nicht eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 2,69 (1,291) | 2,96 (0,901) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 21 (77,78) | 26 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 3,22 (0,763) | 2,97 (1,021) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,35 (0,179) | 0,01 (0,162) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,33 [-0,79; 0,13] | |
| p-Wert | 0,157 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,663 [0,069; 1,251] | |
| ***m+7-Gesamtwert*** | | |
| ***CM-ECHO-Set, Interaktions-p-Wert: 0,034*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 56 | 95 |
| Eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 32,99 (18,400) | 32,72 (15,169) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 31 (96,88) | 59 (84,29) |
| Mittelwert (SD) | 37,11 (19,000) | 34,47 (15,156) |
| LS Mean (SE) [a] | 5,06 (1,972) | 1,68 (1,447) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,37 [-8,18; 1,43] | |
| p-Wert | 0,167 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,282 [-0,155; 0,718] | |
| Nicht eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 28,04 (17,738) | 32,85 (19,309) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 21 (77,78) | 26 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 37,69 (21,999) | 29,17 (16,199) |
| LS Mean (SE) [a] | 9,71 (2,427) | -2,20 (2,138) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -11,91 [-18,14; -5,67] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,306 [0,665; 1,935] | |
| ***m+7 – Heat-Pain Sensation*** | | |
| ***CM-ECHO-Set, Interaktions-p-Wert: 0,003*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 56 | 95 |
| Eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 6,88 (9,869) | 6,78 (7,555) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 31 (96,88) | 59 (84,29) |
| Mittelwert (SD) | 9,45 (9,678) | 8,39 (8,749) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,55 (1,080) | 1,44 (0,792) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,11 [-3,74; 1,52] | |
| p-Wert | 0,406 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,133 [-0,302; 0,568] | |
| Nicht eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 7,69 (7,437) | 10,11 (10,036) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 66 | | |
| n (%) | 21 (77,78) | 26 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 14,05 (10,957) | 7,69 (6,915) |
| LS Mean (SE) [a] | 6,64 (1,329) | -0,95 (1,175) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -7,59 [-10,98; -4,19] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,299 [0,659; 1,927] | |
| ***m+7 – Touch-Pressure Sensation*** | | |
| ***Val30Met-TTR-Mutation, Interaktions-p-Wert: 0,024*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 56 | 95 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 56 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 56 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,59 (8,416) | 9,70 (8,034) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 29 (90,63) | 39 (69,64) |
| Mittelwert (SD) | 10,41 (7,104) | 10,69 (8,909) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,13 (1,360) | 0,38 (1,176) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,50 [-3,01; 4,02] | |
| p-Wert | 0,777 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,114 [-0,367; 0,595] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 50 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 50 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,04 (10,431) | 13,30 (10,436) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 23 (85,19) | 46 (92,00) |
| Mittelwert (SD) | 14,00 (13,010) | 10,28 (8,884) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,87 (1,520) | -1,53 (1,091) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -5,40 [-9,09; -1,70] | |
| p-Wert | 0,004 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,619 [0,105; 1,128] | |
| ***Krankheitsstadium, Interaktions-p-Wert: 0,002*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 56 | 95 |

| | | |
|---|---|---|
| Stadium 1: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 39 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 39 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 7,92 (7,682) | 9,19 (8,621) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 33 (84,62) | 56 (80,00) |
| Mittelwert (SD) | 7,03 (6,803) | 8,82 (8,766) |
| LS Mean (SE) [a] | -2,62 (1,270) | -1,90 (0,968) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,72 [-2,39; 3,83] | |
| p-Wert | 0,648 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,019 [-0,411; 0,449] | |
| Stadium 2: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 20 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 16,40 (9,827) | 15,69 (9,402) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 19 (95,00) | 29 (80,56) |
| Mittelwert (SD) | 20,63 (9,400) | 13,66 (8,234) |
| LS Mean (SE) [a] | 7,39 (1,666) | -0,07 (1,363) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -7,45 [-11,63; -3,28] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,813 [0,207; 1,411] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-66).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Für alle dargestellten Subgruppenmerkmale ergab sich bei Ausprägungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ein Vorteil zugunsten von Inotersen (Tabelle 4-67). Bis auf die Veränderung der Werte für den +7-Gesamtwert und der +7-Domäne „*Nerve Conduction*" jeweils zu Woche 35, der +7-Domäne „*Vibration Detection Threshold*" zu Woche 66 sowie der m+7-Domäne „*Touch-Pressure Sensation*" zu Woche 66 zeigten die Analysen der anderen hier dargestellten Domänen auch für die Gesamtpopulation

einen solchen Vorteil (Tabelle 4-24). Betrachtet man den +7-Gesamtwert und die +7-Domäne „*Nerve Conduction*“, ergaben sich im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation für die Analyse der Subgruppe „Rasse“ mit der Ausprägung „Weiß“ für die Woche 66 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Placebo und Inotersen. Dasselbe gilt für die Subgruppe „CM-ECHO-Set“ mit der Ausprägung „Eingeschlossen“ bei der Analyse des +7- und m+7-Gesamtwertes sowie der m+7-Domäne „*Heat-Pain Sensation*“. Dagegen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotersen bei der Analyse des +7-Gesamtwertes sowie der +7-Domäne „*Nerve Conduction*“ für die Subgruppe „Rasse“ mit der Ausprägung „Nicht weiß“ für die Woche 35 gezeigt werden. Dasselbe gilt für die m+7-Domäne „*Touch-Pressure Sensation*“ für die Subgruppe „Val30Met-TTR-Mutation“ mit der Ausprägung „Nein“ sowie für die Subgruppe „Krankheitsstadium“ mit der Ausprägung „Stadium 2“. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Bei der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Analyse der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified* +7 (m+7)“ auf Basis der eCRF-Strata ergaben sich Abweichungen in Form wegfallender statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte (m+7-Domäne *Touch-Pressure Sensation*, Woche 66, Krankheitsstadium) oder zusätzlicher statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte (+7-Domäne *Nerve Conduction*, Woche 35, Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal). Dabei konnte für die Veränderung der +7-Domäne *Nerve Conduction* vom Basiswert zu Woche 35 bei der Analyse der Subgruppe „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ mit der Ausprägung „Ja“ im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden, spezifisch ein Vorteil zugunsten von Inotersen.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.3 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des NIS+7 und mNIS+7**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für das Subgruppenmerkmal „Alter“ für den NIS+7-Gesamtwert in Woche 35 sowie für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsstadium“ für den mNIS+7-Gesamtwert in Woche 66 (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 66 |
| ***NIS+7-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,563 | 0,386 |
| Alter [b] | **0,035** | 0,402 |
| Geschlecht [b] | 0,373 | 0,432 |
| Rasse [b] | 0,468 | 0,579 |
| Region [b] | 0,728 | 0,920 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,101 | 0,334 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,560 | 0,158 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,444 | 0,879 |
| ***mNIS+7-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [a] | 0,670 | 0,723 |
| Alter [a] | 0,064 | 0,512 |
| Geschlecht [a] | 0,624 | 0,915 |
| Rasse [a] | 0,777 | 0,438 |
| Region [a] | 0,569 | 0,829 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [a] | 0,747 | 0,904 |
| Krankheitsstadium [a] | 0,954 | **0,035** |
| CM-ECHO-Set [a] | 0,422 | 0,252 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert (p ≤ 0,05) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***NIS+7-Gesamtwert*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,035*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 54,07 (29,379) | 61,37 (28,454) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 33 (97,06) | 55 (93,22) |
| Mittelwert (SD) | 59,96 (31,941) | 65,11 (30,380) |
| LS Mean (SE) [a] | 6,98 (1,749) | 4,06 (1,396) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,92 [-7,13; 1,30] | |
| p-Wert | 0,174 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,303 [-0,132; 0,736] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 64,59 (30,072) | 65,30 (30,184) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 23 (92,00) | 40 (85,11) |
| Mittelwert (SD) | 75,78 (36,584) | 67,13 (35,033) |
| LS Mean (SE) [a] | 11,19 (1,997) | 1,26 (1,531) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -9,93 [-14,89; -4,96] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,884 [0,345; 1,417] | |

| | | |
|---|---|---|
| ***mNIS+7-Gesamtwert*** | | |
| ***Krankheitsstadium, Interaktions-p-Wert: 0,035*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 56 | 95 |
| Stadium 1: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 39 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 39 (100,00) | 70 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 57,34 (31,464) | 68,25 (30,714) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 33 | 56 |
| Mittelwert (SD) | 74,74 (45,082) | 71,03 (32,525) |
| LS Mean (SE) [a] | 17,96 (3,478) | 3,75 (2,601) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -14,20 [-22,50; -5,91] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,807 [0,358; 1,251] | |
| Stadium 2: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 20 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 106,86 (31,046) | 100,95 (40,476) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 19 | 29 |
| Mittelwert (SD) | 139,79 (28,716) | 110,46 (40,301) |
| LS Mean (SE) [a] | 36,14 (4,598) | 7,02 (3,726) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -29,12 [-40,22; -18,02] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,446 [0,791; 2,089] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-68).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Für alle dargestellten Subgruppenmerkmale ergab sich bei Ausprägungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ein Vorteil zugunsten von

Inotersen (Tabelle 4-69). Die Analyse sowohl des NIS+7- als auch des mNIS+7-Gesamtwertes zeigte auch für die Gesamtpopulation einen solchen Vorteil in Woche 35 und Woche 66 (Tabelle 4-27). Betrachtet man den NIS+7-Gesamtwert, ergab sich im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation für die Analyse der Subgruppe „Alter“ mit der Ausprägung „< 65 Jahre“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Placebo und Inotersen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Responderanalysen**

Ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert ergab sich lediglich für das Subgruppenmerkmal „Alter“ für die Responderanalyse des NIS+7 mit einem Schwellenwert von ≤ 2 in Woche 35 (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) – Responderanalysen“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 66 |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 2*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,278 | 0,291 |
| Alter [b] | **0,024** | 0,557 |
| Geschlecht [b] | 0,332 | 0,399 |
| Rasse [b] | 0,465 | 0,976 |
| Region [b] | 0,671 | 0,866 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,206 | 0,537 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,299 | 0,634 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,764 | 0,475 |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 2*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,577 | 0,629 |
| Alter [b] | 0,768 | 0,793 |
| Geschlecht [b] | 0,190 | 0,608 |
| Rasse [b] | 0,761 | 0,974 |
| Region [b] | 0,430 | 0,690 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,949 | 0,821 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,766 | 0,967 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,314 | 0,111 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppe dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert, MID ≤ 2*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,024*** | | |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 33 (97,1) | 55 (93,2) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 15 (44,1) | 26 (44,1) |
| OR [95% KI] | 1,0 [0,43; 2,33] | |
| p-Wert | 0,996 | |
| RR [95% KI] | 1,0 [0,62; 1,61] | |
| p-Wert | 0,996 | |
| ARD [95% KI] | -0,05% [-21,00%; 20,90%] | |
| p-Wert | 0,996 | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 23 (92,0) | 40 (85,1) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 3 (12,0) | 22 (46,8) |
| OR [95% KI] | 6,5 [1,70; 24,53] | |
| p-Wert | 0,006 | |
| RR [95% KI] | 3,9 [1,29; 11,77] | |
| p-Wert | 0,016 | |
| ARD [95% KI] | 34,81% [15,68%; 53,93%] | |
| p-Wert | 0,003 | |

a: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten der entsprechenden Subgruppe und Behandlungsgruppe der *Full Analysis Set*-Population.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-70).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Für die hier dargestellte Subgruppe „Alter" ergab sich bei der Ausprägung „≥ 65 Jahre" ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotersen (Tabelle 4-71). Bei der entsprechenden Responderanalyse des NIS+7-Gesamtwertes für die Gesamtpopulation konnte ein solcher Vorteil nicht gezeigt werden (Tabelle 4-28). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Bei der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Analyse der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)" auf Basis der eCRF-Strata ergaben sich keine Abweichungen.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.4 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes

**Responderanalysen**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für Responderanalysen für einen PND-Wert ≤ 0 (Verbesserung oder keine Veränderung) für das Subgruppenmerkmal „Alter" für die Woche 35 und für das Subgruppenmerkmal „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal" für die Woche 35 und Woche 65 (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-72: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes – Responderanalysen“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 65 |
| ***Responderanalyse Veränderung des PND-Wertes, Responsekriterium < 0*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,972 | 0,976 |
| Alter [b] | 0,662 | 0,772 |
| Geschlecht [b] | 0,459 | 0,998 |
| Rasse [b] | 0,999 | 0,999 |
| Region [b] | 0,998 | 0,999 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,191 | 0,478 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,913 | 0,834 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,979 | 0,999 |
| ***Responderanalyse Veränderung des PND-Wertes, Responsekriterium ≤ 0*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,082 | 0,107 |
| Alter [b] | **0,041** | 0,179 |
| Geschlecht [b] | 0,182 | 0,212 |
| Rasse [b] | 0,447 | 0,713 |
| Region [b] | 0,961 | 0,684 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | **0,013** | **0,034** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,062 | 0,988 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,577 | 0,309 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***Responderanalyse Veränderung des PND-Wertes, Responsekriterium ≤ 0*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,041*** | | |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 33 (97,1) | 54 (91,5) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 31 (91,2) | 46 (78,0) |
| OR [95% KI] | 0,3 [0,09; 1,30] | |
| p-Wert | 0,116 | |
| RR [95% KI] | 0,9 [0,72; 1,01] | |
| p-Wert | 0,073 | |
| ARD [95% KI] | -13,21% [-27,45%; 1,03%] | |
| p-Wert | 0,106 | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 24 (96,0) | 39 (83,0) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 15 (60,0) | 35 (74,5) |
| OR [95% KI] | 1,9 [0,69; 5,47] | |
| p-Wert | 0,208 | |
| RR [95% KI] | 1,2 [0,86; 1,78] | |
| p-Wert | 0,241 | |
| ARD [95% KI] | 14,47% [-8,43%; 37,36%] | |
| p-Wert | 0,208 | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,013*** | | |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 30 (93,8) | 54 (91,5) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 22 (68,8) | 49 (83,1) |
| OR [95% KI] | 2,2 [0,81; 6,12] | |
| p-Wert | 0,120 | |

| | | |
|---|---|---|
| RR [95% KI] | 1,2 [0,93; 1,57] | |
| p-Wert | 0,155 | |
| ARD [95% KI] | 14,30% [-4,40%; 33,00%] | |
| p-Wert | 0,118 | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 27 (100,0) | 39 (83,0) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 24 (88,9) | 32 (68,1) |
| OR [95% KI] | 0,3 [0,07; 1,03] | |
| p-Wert | 0,055 | |
| RR [95% KI] | 0,8 [0,60; 0,97] | |
| p-Wert | 0,027 | |
| ARD [95% KI] | -20,80% [-38,64%; -2,97%] | |
| p-Wert | 0,046 | |
| Woche 65 | | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,034*** | | |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 25 (78,1) | 51 (86,4) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 19 (59,4) | 41 (69,5) |
| OR [95% KI] | 1,6 [0,64; 3,82] | |
| p-Wert | 0,332 | |
| RR [95% KI] | 1,2 [0,84; 1,63] | |
| p-Wert | 0,354 | |
| ARD [95% KI] | 10,12% [-10,56%; 30,80%] | |
| p-Wert | 0,334 | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 27 (100,0) | 35 (74,5) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 20 (74,1) | 24 (51,1) |
| OR [95% KI] | 0,4 [0,13; 1,03] | |
| p-Wert | 0,056 | |
| RR [95% KI] | 0,7 [0,48; 0,99] | |
| p-Wert | 0,042 | |
| ARD [95% KI] | -23,01% [-44,86%; -1,16%] | |
| p-Wert | 0,054 | |

a: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten der entsprechenden Subgruppe und Behandlungsgruppe der *Full Analysis Set*-Population.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-72).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Abweichend von der Analyse der Gesamtpopulation (Tabelle 4-32) zeigen die Ergebnisse der Subgruppe „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ der Responderanalyse des PND-Wertes mit einem Responsekriterium ≤ 0 für die Ausprägung „Nein“ zu beiden Zeitpunkten je nach Effektschätzer statistisch signifikante Nachteile für Inotersen (Tabelle 4-73). Bei der Bewertung sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Bei der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Analyse der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes – Responderanalysen“ auf Basis der eCRF-Strata ergaben sich je nach Effektschätzer und Zeitpunkt abweichende Ergebnisse für das Subgruppenmerkmal „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ mit der Ausprägung „Nein“.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.5 Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)

**Absolute Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des NSC**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für verschiedene Domänen und Zeitpunkte des NSC (siehe Tabelle 4-74).

Tabelle 4-74: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 66 |
| ***NSC-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,719 | 0,330 |

| | | |
|---|---|---|
| Alter [b] | 0,358 | 0,125 |
| Geschlecht [b] | 0,445 | 0,734 |
| Rasse [b] | 0,103 | 0,195 |
| Region [b] | 0,534 | 0,176 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,823 | **0,042** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,970 | 0,236 |
| CM-ECHO-Set [b] | 1,000 | 0,782 |
| ***NSC – Muscle Weakness*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,390 | 0,431 |
| Alter [b] | 0,772 | 0,420 |
| Geschlecht [b] | **0,040** | 0,101 |
| Rasse [b] | 0,138 | 0,941 |
| Region [b] | 0,362 | 0,598 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,623 | **0,015** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,814 | 0,139 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,754 | 0,830 |
| ***NSC – Sensory-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,164 | 0,623 |
| Alter [b] | 0,760 | 0,393 |
| Geschlecht [b] | 0,790 | 0,831 |
| Rasse [b] | 0,109 | **0,045** |
| Region [b] | 0,782 | 0,055 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,546 | **0,007** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,771 | 0,487 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,904 | 0,198 |
| ***NSC – Sensory – Hypo/Loss of Sensation*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,207 | 0,142 |
| Alter [b] | 0,786 | 0,881 |
| Geschlecht [b] | 0,228 | 0,579 |
| Rasse [b] | 0,494 | 0,157 |
| Region [b] | 0,939 | 0,646 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,892 | 0,131 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,052 | 0,175 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,062 | 0,937 |
| ***NSC – Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,308 | 0,875 |
| Alter [b] | 0,536 | 0,364 |

| | | |
|---|---|---|
| Geschlecht [b] | 0,776 | 0,604 |
| Rasse [b] | 0,077 | 0,078 |
| Region [b] | 0,546 | **0,019** |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,511 | **0,012** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,427 | 0,837 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,486 | 0,161 |
| ***NSC – Autonomic-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | **0,044** | 0,426 |
| Alter [b] | 0,310 | 0,090 |
| Geschlecht [b] | 0,778 | 0,533 |
| Rasse [b] | 0,660 | 0,255 |
| Region [b] | 0,093 | 0,914 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,611 | 0,259 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,771 | 0,742 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,900 | 0,683 |
| ***NSC – Autonomic – GI/Urinary Incontinence*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | **0,035** | 0,200 |
| Alter [b] | 0,367 | 0,683 |
| Geschlecht [b] | 0,404 | 0,663 |
| Rasse [b] | 0,959 | 0,562 |
| Region [b] | 0,301 | 0,911 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,327 | 0,074 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,387 | 0,478 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,481 | 0,719 |
| ***NSC – Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,338 | 0,901 |
| Alter [b] | **0,049** | **0,035** |
| Geschlecht [b] | 0,217 | 0,960 |
| Rasse [b] | 0,512 | 0,301 |
| Region [b] | 0,265 | 0,909 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,979 | 0,789 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,313 | 0,875 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,729 | 0,879 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***NSC-Gesamtwert*** | | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,042*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 25,36 (12,835) | 24,37 (13,508) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 25 (78,13) | 51 (86,44) |
| Mittelwert (SD) | 32,96 (15,958) | 27,20 (13,792) |
| LS Mean (SE) [a] | 7,09 (1,568) | 3,61 (1,128) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,48 [-7,25; 0,28] | |
| p-Wert | 0,070 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,416 [-0,069; 0,898] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 20,02 (12,196) | 25,61 (13,271) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 28,93 (16,588) | 23,26 (11,961) |
| LS Mean (SE) [a] | 8,92 (1,563) | -0,33 (1,344) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -9,25 [-13,32; -5,18] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 1,399 [0,830; 1,959] | |

| | | |
|---|---|---|
| ***NSC – Muscle Weakness*** | | |
| ***Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,040*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Männlich: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 41 | 75 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 41 (100,00) | 75 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 7,11 (5,657) | 8,17 (5,970) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 40 (97,56) | 66 (88,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,90 (7,798) | 8,35 (6,574) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,03 (0,674) | 0,76 (0,526) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,27 [-3,95; -0,60] | |
| p-Wert | 0,008 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,568 [0,167; 0,967] | |
| Weiblich: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 18 | 31 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 18 (100,00) | 31 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 8,97 (6,372) | 8,63 (7,060) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 16 (88,89) | 29 (93,55) |
| Mittelwert (SD) | 9,88 (8,156) | 10,41 (8,894) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,31 (1,056) | 2,28 (0,803) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,97 [-1,62; 3,55] | |
| p-Wert | 0,461 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,190 [-0,423; 0,800] | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,015*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,30 (5,934) | 8,09 (6,087) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 66 | | |
| n (%) | 25 (78,13) | 51 (86,44) |
| Mittelwert (SD) | 13,40 (7,304) | 10,13 (6,974) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,97 (0,770) | 2,45 (0,545) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,53 [-3,36; 0,30] | |
| p-Wert | 0,101 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,445 [-0,040; 0,928] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,76 (5,332) | 8,57 (6,565) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 10,69 (8,384) | 7,29 (5,928) |
| LS Mean (SE) [a] | 5,08 (0,749) | 0,18 (0,651) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -4,90 [-6,85; -2,94] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,504 [0,926; 2,073] | |
| ***NSC – Sensory-Gesamtwert*** | | |
| ***Rasse, Interaktions-p-Wert: 0,045*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 53 | 100 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 53 (100,00) | 100 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,95 (5,861) | 10,84 (6,023) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 47 (88,68) | 82 (82,00) |
| Mittelwert (SD) | 12,41 (6,615) | 11,13 (5,208) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,79 (0,550) | 0,18 (0,422) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,61 [-2,96; -0,26] | |
| p-Wert | 0,020 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,355 [-0,007; 0,716] | |
| Nicht weiß: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 6 | 6 |

| | | |
|---|---|---|
| Basiswert | | |
| n (%) | 6 (100,00) | 6 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 6,67 (3,093) | 8,92 (6,568) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 5 (83,33) | 3 (50,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,90 (5,104) | 2,17 (1,041) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,74 (1,666) | -4,45 (2,097) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -7,19 [-12,46; -1,91] | |
| p-Wert | 0,008 | |
| Hedges' g [95% KI] | 2,940 [0,728; 5,056] | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,007*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,25 (5,227) | 10,90 (6,341) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 25 (78,13) | 51 (86,44) |
| Mittelwert (SD) | 12,18 (6,038) | 11,74 (5,622) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,13 (0,725) | 1,00 (0,522) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,13 [-1,87; 1,62] | |
| p-Wert | 0,885 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,028 [-0,450; 0,507] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 9,65 (6,350) | 10,52 (5,696) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 12,35 (6,940) | 9,43 (4,745) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,52 (0,719) | -1,16 (0,623) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,68 [-5,55; -1,81] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,154 [0,604; 1,696] | |

| | | |
|---|---|---|
| ***NSC – Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*** | | |
| ***Region, Interaktions-p-Wert: 0,019*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Nordamerika: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 26 | 53 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 26 (100,00) | 53 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,46 (3,891) | 6,51 (3,952) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 23 (88,46) | 45 (84,91) |
| Mittelwert (SD) | 6,72 (3,807) | 6,01 (3,379) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,40 (0,661) | -0,51 (0,486) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,91 [-3,47; -0,35] | |
| p-Wert | 0,017 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,651 [0,134; 1,163] | |
| Europa: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 22 | 35 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 22 (100,00) | 35 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 7,30 (4,058) | 5,53 (3,865) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 18 (81,82) | 27 (77,14) |
| Mittelwert (SD) | 7,89 (4,779) | 5,94 (4,152) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,21 (0,741) | -0,07 (0,599) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,29 [-2,12; 1,55] | |
| p-Wert | 0,759 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,158 (-0,440; 0,754) | |
| Südamerika und Australasien: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 11 | 18 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 18 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,82 (4,349) | 7,22 (4,254) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 13 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 8,86 (5,528) | 5,88 (3,049) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,32 (0,969) | -1,53 (0,920) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | -4,85 [-7,36; -2,34] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,727 [0,763; 2,663] | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,012*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 6,33 (3,824) | 6,14 (4,284) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 25 (78,13) | 51 (86,44) |
| Mittelwert (SD) | 7,00 (4,539) | 6,34 (3,954) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,66 (0,599) | 0,13 (0,430) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,53 [-1,97; 0,91] | |
| p-Wert | 0,467 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,110 [-0,370; 0,588] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 6,07 (4,391) | 6,51 (3,606) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 8,11 (4,554) | 5,41 (2,822) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,98 (0,591) | -1,27 (0,516) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,25 [-4,79; -1,71] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,189 [0,636; 1,734] | |
| ***NSC – Autonomic-Gesamtwert*** | | |
| ***Val30Met-TTR-Mutation, Interaktions-p-Wert: 0,044*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 56 |

| | | |
|---|---|---|
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 56 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,48 (5,023) | 5,35 (4,798) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 31 (96,88) | 47 (83,93) |
| Mittelwert (SD) | 6,13 (4,972) | 5,55 (4,903) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,56 (0,469) | 0,36 (0,387) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,20 [-1,38; 0,98] | |
| p-Wert | 0,738 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,035 [-0,419; 0,488] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 50 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 50 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 3,81 (3,467) | 6,48 (4,779) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 25 (92,59) | 48 (96,00) |
| Mittelwert (SD) | 6,04 (4,267) | 6,06 (3,938) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,66 (0,519) | -0,33 (0,381) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,99 [-3,26; -0,71] | |
| p-Wert | 0,002 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,815 [0,310; 1,314] | |
| ***NSC – Autonomic – GI/Urinary Incontinence*** | | |
| ***Val30Met-TTR-Mutation, Interaktions-p-Wert: 0,035*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 56 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 56 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 1,19 (2,310) | 1,64 (2,419) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 31 (96,88) | 47 (83,93) |
| Mittelwert (SD) | 1,00 (1,932) | 1,77 (2,547) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,25 (0,261) | 0,14 (0,216) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,38 [-0,27; 1,04] | |
| p-Wert | 0,252 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,223 [-0,232; 0,677] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 50 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 50 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 0,57 (1,007) | 1,71 (2,448) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 25 (92,59) | 48 (96,00) |
| Mittelwert (SD) | 1,52 (2,104) | 1,75 (2,149) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,72 (0,289) | 0,07 (0,209) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,65 [-1,36; 0,05] | |
| p-Wert | 0,070 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,520 [0,027; 1,009] | |
| ***NSC – Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,049*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 4,34 (3,665) | 4,59 (3,289) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 33 (97,06) | 55 (93,22) |
| Mittelwert (SD) | 5,24 (3,666) | 3,73 (2,984) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,87 (0,371) | -0,63 (0,292) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,50 [-2,38; -0,61] | |
| p-Wert | 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,692 [0,247; 1,134] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 3,10 (3,119) | 3,72 (2,832) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 23 (92,00) | 40 (85,11) |
| Mittelwert (SD) | 4,30 (3,390) | 4,50 (3,274) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,76 (0,425) | 0,65 (0,324) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,11 [-1,17; 0,94] | |
| p-Wert | 0,831 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,097 [-0,417; 0,610] | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,035*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 95 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 4,34 (3,665) | 4,59 (3,289) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 30 (88,24) | 50 (84,75) |
| Mittelwert (SD) | 6,00 (3,406) | 4,11 (3,257) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,33 (0,392) | -0,18 (0,306) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,51 [-2,45; -0,57] | |
| p-Wert | 0,002 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,639 [0,173; 1,100] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 3,10 (3,119) | 3,72 (2,832) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 22 (88,00) | 35 (74,47) |
| Mittelwert (SD) | 3,89 (3,405) | 4,50 (3,334) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,79 (0,444) | 0,85 (0,349) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,06 [-1,06; 1,17] | |
| p-Wert | 0,921 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,037 [-0,496; 0,571] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-74).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Für alle dargestellten Subgruppenmerkmale ergab sich bei Ausprägungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ein Vorteil zugunsten von Inotersen (Tabelle 4-75). Bis auf die Veränderung der Werte für die Domänen „*Muscle Weakness*“ und „*Autonomic – GI/Urinary Incontinence*“ jeweils zu Woche 35 zeigten die Analysen der anderen hier dargestellten Domänen auch für die Gesamtpopulation einen solchen Vorteil (Tabelle 4-35). Betrachtet man den NSC-Gesamtwert sowie die Domänen „*Muscle Weakness*“, „*Sensory*-Gesamtwert“ und „*Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*“, ergaben sich im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation für die Analyse der Subgruppe „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ mit der Ausprägung „Ja“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Placebo und Inotersen. Dasselbe gilt auch für die Domäne „*Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*“ bei der Analyse der Subgruppe „Region“ mit der Ausprägung „Europa“, für die Domäne „*Autonomic*-Gesamtwert“ und der Subgruppe „Val30Met-TTR-Mutation“ mit der Ausprägung „Ja“ sowie für die Domäne „*Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence*“ und der Subgruppe „Alter“ mit der Ausprägung „≥ 65 Jahre“. Dagegen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotersen bei der Analyse der Domäne „*Muscle Weakness*“ für die Subgruppe „Geschlecht“ mit der Ausprägung „Männlich“ gezeigt werden. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Bei der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Analyse der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)“ auf Basis der eCRF-Strata ergaben sich Abweichungen in Form wegfallender statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte für die Subgruppe „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ (NSC-Gesamtwert, *Muscle Weakness*, *Sensory*-Gesamtwert, *Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*, jeweils Woche 66) sowie für die Subgruppe „Val30Met-TTR-Mutation“ (*Autonomic*-Gesamtwert, *Autonomic – GI/Urinary Incontinence*, jeweils Woche 35). Es wurde weiterhin ein zusätzlicher statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert (*Autonomic – GI/Urinary Incontinence*, Woche 66, Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal) gefunden, die Analyse der Subgruppe mit der Ausprägung „Ja“ zeigte einen im Gegensatz zur Gesamtpopulation statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotersen.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung

des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.6 Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)

**Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des C-SSRS – Gruppenvergleich**

Für den C-SSRS ergab sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für das Subgruppenmerkmal „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) – Gruppenvergleich“

| **NEURO-TTR** | |
|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,594 |
| Alter [b] | 0,769 |
| Geschlecht [b] | 0,264 |
| Rasse [b] | 0,972 |
| Region [b] | 0,618 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | **0,018** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,721 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,539 |
| Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den eCRF-Strata.<br>a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.<br>b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert. | |

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppe dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) – Gruppenvergleich“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (*Safety Set*: 60 Patienten)** | **Inotersen (*Safety Set*: 112 Patienten)** |
| ***C-SSRS*** | | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,018*** | | |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 36 | 63 |
| Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert: n (%) | 9 (25,0) | 2 (3,2) |
| OR [95% KI] | 0,1 [0,02; 0,49] | |
| p-Wert | 0,004 | |
| RR [95% KI] | 0,1 [0,03; 0,56] | |
| p-Wert | 0,006 | |
| ARD [95% KI] | -21,83% [-36,62%; -7,03%] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 24 | 49 |
| Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert: n (%) | 1 (4,2) | 5 (10,2) |
| OR [95% KI] | 2,6 [0,29; 23,72] | |
| p-Wert | 0,393 | |
| RR [95% KI] | 2,4 [0,30; 19,81] | |
| p-Wert | 0,401 | |
| ARD [95% KI] | 6,04% [-5,61%; 17,69%] | |
| p-Wert | 0,381 | |

a: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten der entsprechenden Subgruppe und Behandlungsgruppe der *Safety Set*-Population.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-76).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Während die Analyse des Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)“ bei Patienten mit einer vorhergehenden Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal einen statistisch signifikanten Vorteil für Inotersen zeigt (Tabelle 4-77) und somit das Ergebnis der Analyse der Gesamtpopulation unterstützt (Tabelle 4-39), wird für die zweite Ausprägung „Nein“ dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in

diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Auswertung der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) – Gruppenvergleich“ auf Basis der IXRS-Strata ergab keine Abweichungen.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.7 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens

**Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk QoL-DN-Fragebogens**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für verschiedene Domänen und Zeitpunkte des Norfolk QoL-DN-Fragebogens (siehe Tabelle 4-78).

Tabelle 4-78: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 66 |
| ***Norfolk QoL-DN-Gesamtwert*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [a] | 0,339 | 0,869 |
| Alter [a] | 0,961 | 0,069 |
| Geschlecht [a] | 0,281 | 0,831 |
| Rasse [a] | 0,802 | 0,819 |
| Region [a] | 0,375 | 0,105 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [a] | 0,685 | 0,406 |
| Krankheitsstadium [a] | 0,250 | 0,466 |
| CM-ECHO-Set [a] | 0,089 | 0,298 |
| ***Norfolk QoL-DN – Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,151 | 0,622 |
| Alter [b] | 0,897 | 0,212 |

| | | |
|---|---|---|
| Geschlecht [b] | 0,113 | 0,683 |
| Rasse [b] | 0,658 | 0,540 |
| Region [b] | 0,232 | 0,101 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,841 | 0,511 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,734 | 0,398 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,083 | 0,229 |
| ***Norfolk QoL-DN – Symptoms*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,967 | 0,707 |
| Alter [b] | 0,704 | 0,470 |
| Geschlecht [b] | 0,521 | 0,898 |
| Rasse [b] | 0,852 | 0,660 |
| Region [b] | 0,492 | **0,016** |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,297 | **0,024** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,387 | 0,664 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,301 | 0,390 |
| ***Norfolk QoL-DN – Activities of Daily Living*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,373 | 0,245 |
| Alter [b] | 0,765 | **0,050** |
| Geschlecht [b] | 0,123 | 0,558 |
| Rasse [b] | 0,956 | 0,890 |
| Region [b] | 0,992 | 0,861 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,262 | 0,842 |
| Krankheitsstadium [b] | **0,021** | 0,084 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,345 | 0,532 |
| ***Norfolk QoL-DN – Autonomic Neuropathy*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,871 | 0,743 |
| Alter [b] | 0,988 | **0,023** |
| Geschlecht [b] | 0,641 | 0,756 |
| Rasse [b] | 0,487 | 0,921 |
| Region [b] | 0,513 | 0,491 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,296 | 0,380 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,432 | 0,735 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,732 | 0,857 |

| | | |
|---|---|---|
| ***Norfolk QoL-DN – Small Fiber Neuropathy*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,580 | 0,822 |
| Alter [b] | 0,620 | **0,041** |
| Geschlecht [b] | 0,331 | 0,754 |
| Rasse [b] | 0,573 | 0,703 |
| Region [b] | 0,534 | 0,634 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,092 | 0,698 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,218 | 0,462 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,221 | 0,609 |
| ***Norfolk QoL-DN – Symptoms – Patienten im Krankheitsstadium 1*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,707 | 0,778 |
| Alter [b] | 0,927 | 0,411 |
| Geschlecht [b] | 0,906 | 0,521 |
| Rasse [b] | 0,635 | 0,948 |
| Region [b] | 0,643 | **0,008** |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,779 | 0,067 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,347 | 0,232 |
| ***Norfolk QoL-DN – Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy – Patienten im Krankheitsstadium 2*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,347 | 0,568 |
| Alter [b] | 0,966 | 0,972 |
| Geschlecht [b] | 0,968 | 0,458 |
| Rasse [b] | 0,590 | 0,156 |
| Region [b] | 0,447 | 0,725 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,388 | 0,756 |
| CM-ECHO-Set [b] | **0,012** | 0,272 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***Norfolk QoL-DN – Symptoms*** | | |
| ***Region, Interaktions-p-Wert: 0,016*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| Nordamerika: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 26 | 53 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (96,15) | 52 (98,11) |
| Mittelwert (SD) | 9,74 (6,502) | 11,19 (6,212) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 23 (88,46) | 44 (83,02) |
| Mittelwert (SD) | 11,72 (7,337) | 10,18 (5,880) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,06 (1,012) | -0,75 (0,755) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,81 [-5,20; -0,42] | |
| p-Wert | 0,022 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,682 [0,162; 1,197] | |
| Europa: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 22 | 35 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 22 (100,00) | 35 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,64 (7,267) | 9,71 (6,257) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 18 (81,82) | 27 (77,14) |
| Mittelwert (SD) | 12,56 (8,104) | 10,93 (5,890) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,96 (1,126) | 0,60 (0,911) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,35 [-3,12; 2,41] | |
| p-Wert | 0,801 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,105 [-0,493; 0,701] | |
| Südamerika und Australasien: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 11 | 18 |

| | | |
|---|---|---|
| Basiswert | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 18 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,91 (4,763) | 10,88 (5,418) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 13 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 13,45 (8,226) | 7,23 (5,246) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,05 (1,499) | -4,32 (1,404) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -7,37 [-11,20; -3,54] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,582 [0,641; 2,497] | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,024*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 31 (96,88) | 58 (98,31) |
| Mittelwert (SD) | 11,23 (6,356) | 9,78 (6,055) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 25 (78,13) | 50 (84,75) |
| Mittelwert (SD) | 12,24 (8,001) | 10,36 (5,788) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,31 (0,937) | 0,27 (0,680) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,04 [-3,31; 1,23] | |
| p-Wert | 0,366 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,123 [-0,358; 0,603] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,05 (6,684) | 11,72 (6,002) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 12,51 (7,502) | 9,38 (5,985) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,48 (0,930) | -2,41 (0,811) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -4,88 [-7,31; -2,45] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,077 [0,532; 1,614] | |

| | | |
|---|---|---|
| ***Norfolk QoL-DN – Activities of Daily Living*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,050*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,29 (5,546) | 5,41 (5,948) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 30 (88,24) | 50 (84,75) |
| Mittelwert (SD) | 8,70 (6,304) | 5,14 (6,014) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,23 (0,661) | 0,11 (0,518) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,12 [-4,73; -1,52] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,040 [0,556; 1,518] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 24 (96,00) | 46 (97,87) |
| Mittelwert (SD) | 8,00 (5,741) | 7,96 (5,601) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 22 (88,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 9,86 (6,840) | 9,15 (5,695) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,39 (0,752) | 1,75 (0,605) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,64 [-2,53; 1,26] | |
| p-Wert | 0,507 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,075 [-0,462; 0,611] | |
| ***Krankheitsstadium, Interaktions-p-Wert: 0,021*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| Stadium 1: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 39 | 70 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 38 (97,44) | 69 (98,57) |
| Mittelwert (SD) | 4,53 (5,376) | 4,54 (4,764) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 35 | | |
| n (%) | 37 (94,87) | 62 (88,57) |
| Mittelwert (SD) | 4,62 (4,996) | 4,69 (5,094) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,33 (0,540) | 0,02 (0,432) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,34 [-0,98; 1,67] | |
| p-Wert | 0,609 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,131 [-0,278; 0,539] | |
| Stadium 2: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 20 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 36 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,00 (4,668) | 10,33 (6,080) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 20 (100,00) | 33 (91,67) |
| Mittelwert (SD) | 13,05 (4,947) | 11,55 (6,180) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,60 (0,744) | 1,30 (0,608) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,30 [-4,11; -0,49] | |
| p-Wert | 0,013 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,770 [0,192; 1,342] | |
| ***Norfolk QoL-DN – Autonomic Neuropathy*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,023*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 1,85 (2,350) | 2,78 (3,141) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 30 (88,24) | 50 (84,75) |
| Mittelwert (SD) | 3,50 (3,371) | 2,40 (2,893) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,53 (0,405) | 0,18 (0,320) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,34 [-2,34; -0,35] | |
| p-Wert | 0,008 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,674 [0,207; 1,136] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |

| | | |
|---|---|---|
| Basiswert | | |
| n (%) | 24 (96,00) | 46 (97,87) |
| Mittelwert (SD) | 1,83 (3,158) | 1,50 (2,168) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 22 (88,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 1,27 (1,386) | 1,76 (2,216) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,35 (0,463) | 0,09 (0,374) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,44 [-0,73; 1,61] | |
| p-Wert | 0,457 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,278 [-0,262; 0,816] | |
| ***Norfolk QoL-DN – Small Fiber Neuropathy*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,041*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 59 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 5,09 (4,601) | 5,52 (4,060) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 30 (88,24) | 50 (84,75) |
| Mittelwert (SD) | 6,43 (5,049) | 5,72 (3,902) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,47 (0,568) | 0,65 (0,447) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -0,82 [-2,19; 0,56] | |
| p-Wert | 0,242 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,289 [-0,167; 0,743] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 24 (96,00) | 46 (97,87) |
| Mittelwert (SD) | 5,46 (4,539) | 4,54 (4,301) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 22 (88,00) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 4,27 (4,930) | 4,79 (4,531) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,84 (0,642) | 0,57 (0,517) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,41 [-0,22; 3,04] | |
| p-Wert | 0,090 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,456 [-0,089; 0,997] | |
| ***Norfolk QoL-DN – Symptoms – Patienten im Krankheitsstadium 1*** | | |
| ***Region, Interaktions-p-Wert: 0,008*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 37 | 61 |
| Nordamerika: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 18 | 36 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 17 (94,44) | 35 (97,22) |
| Mittelwert (SD) | 8,98 (6,838) | 10,86 (6,839) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 15 (83,33) | 29 (80,56) |
| Mittelwert (SD) | 9,84 (6,190) | 9,07 (5,189) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,69 (1,120) | -1,83 (0,835) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -2,51 [-5,21; 0,18] | |
| p-Wert | 0,067 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,793 [0,142; 1,434] | |
| Europa: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 14 | 21 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 14 (100,00) | 21 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 11,14 (8,365) | 8,14 (4,066) |
| Woche 66 | | |
| n (%) | 11 (78,57) | 17 (80,95) |
| Mittelwert (SD) | 12,45 (8,583) | 10,59 (6,165) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,62 (1,335) | 1,30 (1,057) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 0,68 [-2,55; 3,90] | |
| p-Wert | 0,678 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,277 [-0,488; 1,037] | |
| Südamerika und Australasien: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 7 | 13 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 7 (100,00) | 13 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 10,29 (5,057) | 10,68 (5,244) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 66 | | |
| n (%) | 7 (100,00) | 9 (69,23) |
| Mittelwert (SD) | 12,71 (6,921) | 6,11 (4,400) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,86 (1,791) | -5,12 (1,547) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -7,98 [-12,27; -3,69] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 2,197 [0,899; 3,448] | |
| ***Norfolk QoL-DN – Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy – Patienten im Krankheitsstadium 2*** | | |
| ***CM-ECHO-Set, Interaktions-p-Wert: 0,012*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 20 | 33 |
| Eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 15 | 26 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 15 (100,00) | 26 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 31,20 (10,798) | 29,98 (15,239) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 15 (100,00) | 24 (92,31) |
| Mittelwert (SD) | 34,13 (9,403) | 32,33 (12,964) |
| LS Mean (SE) [a] | 3,67 (2,063) | 2,46 (1,647) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,21 [-6,50; 4,09] | |
| p-Wert | 0,648 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,084 [-0,562; 0,729] | |
| Nicht eingeschlossen: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 5 | 10 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 5 (100,00) | 10 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 27,00 (4,637) | 22,50 (18,118) |
| Woche 35 | | |
| n (%) | 5 (100,00) | 9 (90,00) |
| Mittelwert (SD) | 42,60 (7,301) | 26,67 (17,110) |
| LS Mean (SE) [a] | 14,96 (3,566) | 0,23 (2,665) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -14,73 [-23,66; -5,81] | |
| p-Wert | 0,002 | |
| Hedges' g [95% KI] | 2,698 [1,142; 4,197] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-78).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Für alle dargestellten Subgruppenmerkmale ergab sich bei Ausprägungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ein Vorteil zugunsten von Inotersen (Tabelle 4-79). Bis auf die Veränderung der Werte für die Domäne „*Activities of Daily Living*“ zu Woche 35 sowie für die Domänen „*Autonomic Neuropathy*“ und „*Small Fiber Neuropathy*“ jeweils zu Woche 66 zeigten die Analysen der anderen hier dargestellten Domänen auch für die Gesamtpopulation einen solchen Vorteil (Tabelle 4-42). Betrachtet man die Domäne „*Symptoms*“, ergaben sich im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation für die Analyse der Subgruppe „Region“ mit der Ausprägung „Europa“ sowie für die Subgruppe „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ mit der Ausprägung „Ja“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Placebo und Inotersen. Dasselbe gilt auch für die Domäne „*Activities of Daily Living*“ bei der Analyse der Subgruppe „Alter“ mit der Ausprägung „≥ 65 Jahre“. Dagegen konnten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Inotersen bei der Analyse der Domäne „*Activities of Daily Living*“ für die Subgruppe „Krankheitsstadium“ mit der Ausprägung „Stadium 2“ sowie bei der Analyse der Domäne „*Autonomic Neuropathy*“ für die Subgruppe „Alter“ mit der Ausprägung „< 65 Jahre“ gezeigt werden. Zudem zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Inotersen bei der Analyse der Domäne „*Symptoms*“ für Patienten im Krankheitsstadium 1 in der Subgruppe „Region“ mit der Ausprägung „Südamerika und Australasien“ sowie bei der Analyse der Domäne „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*“ für Patienten im Krankheitsstadium 2 in der Subgruppe „CM-ECHO-Set“ mit der Ausprägung „Nicht eingeschlossen“. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Bei der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Analyse der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens“ auf Basis der eCRF-Strata ergaben sich Abweichungen in Form wegfallender statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte (*Symptoms*, Woche 66, Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal; *Activities of Daily Living*, Woche 35; Krankheitsstadium) oder zusätzlicher statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte (*Small Fiber Neuropathy*, Woche 66, Krankheitsstadium). Des Weiteren ergab sich bei der Auswertung anhand des eCRF-Stratums für die PPS-Population für die Domäne „*Symptoms*“ bei Patienten im Krankheitsstadium 1 für die Woche 35 sowie für die FAS- und PPS-Population für die Domäne „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*“ bei Patienten im

Krankheitsstadium 2 für die Woche 66 eine Abweichung in der statistischen Signifikanz der adjustierten Behandlungsdifferenz im Vergleich zur Auswertung anhand des IXRS-Stratums. Die Interaktions-p-Werte dieser im Studienbericht dargestellten Subgruppen waren jedoch zumindest auf Basis der FAS-Population statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.8 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)

**Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für verschiedene Domänen und Zeitpunkte des SF-36 (siehe Tabelle 4-80).

Tabelle 4-80: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 65 |
| ***SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,481 | 0,396 |
| Alter [b] | 0,719 | 0,063 |
| Geschlecht [b] | 0,243 | 0,898 |
| Rasse [b] | 0,410 | 0,683 |
| Region [b] | 0,392 | **0,031** |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,449 | 0,099 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,740 | 0,643 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,740 | 0,775 |
| ***SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,425 | 0,111 |
| Alter [b] | 0,883 | 0,598 |
| Geschlecht [b] | 0,573 | 0,834 |
| Rasse [b] | 0,630 | 0,716 |
| Region [b] | 0,921 | **0,034** |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,328 | **0,004** |

| | | |
|---|---|---|
| Krankheitsstadium [b] | 0,656 | 0,996 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,954 | 0,333 |
| ***SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,557 | 0,673 |
| Alter [b] | 0,742 | 0,109 |
| Geschlecht [b] | 0,756 | 0,435 |
| Rasse [b] | 0,894 | 0,467 |
| Region [b] | 0,916 | 0,701 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,906 | 0,504 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,660 | 0,926 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,884 | 0,977 |
| ***SF-36 – Körperliche Rollenfunktion*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,424 | 0,905 |
| Alter [b] | 0,893 | 0,337 |
| Geschlecht [b] | 0,227 | 0,720 |
| Rasse [b] | 0,348 | 0,842 |
| Region [b] | 0,282 | 0,424 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,479 | 0,512 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,466 | 0,482 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,980 | 0,750 |
| ***SF-36 – Emotionale Rollenfunktion*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,723 | 0,177 |
| Alter [b] | 0,419 | 0,903 |
| Geschlecht [b] | 0,594 | 0,779 |
| Rasse [b] | 0,910 | 0,839 |
| Region [b] | 0,628 | 0,197 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,983 | 0,071 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,442 | 0,474 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,558 | 0,151 |
| ***SF-36 – Vitalität*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,437 | 0,648 |
| Alter [b] | 0,369 | **0,027** |
| Geschlecht [b] | 0,089 | 0,252 |
| Rasse [b] | 0,383 | 0,858 |
| Region [b] | 0,600 | 0,171 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,373 | 0,069 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,285 | 0,939 |

| | | |
|---|---|---|
| CM-ECHO-Set [b] | 0,716 | 0,471 |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,471 | 0,424 |
| Alter [b] | 0,869 | 0,355 |
| Geschlecht [b] | 0,424 | 0,564 |
| Rasse [b] | 0,788 | 0,839 |
| Region [b] | 0,754 | 0,059 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,422 | 0,055 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,962 | 0,790 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,253 | 0,738 |
| ***SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,928 | 0,379 |
| Alter [b] | 0,869 | 0,731 |
| Geschlecht [b] | 0,726 | 0,861 |
| Rasse [b] | 0,312 | 0,431 |
| Region [b] | 0,942 | 0,674 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,236 | 0,192 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,714 | 0,795 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,648 | 0,685 |
| ***SF-36 – Körperliche Schmerzen*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,928 | 0,567 |
| Alter [b] | 0,343 | 0,081 |
| Geschlecht [b] | 0,079 | 0,771 |
| Rasse [b] | 0,878 | 0,438 |
| Region [b] | 0,790 | 0,145 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,530 | 0,559 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,762 | 0,632 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,759 | 0,923 |
| ***SF-36 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,391 | 0,236 |
| Alter [b] | 0,353 | 0,137 |
| Geschlecht [b] | 0,626 | 0,731 |
| Rasse [b] | 0,197 | 0,144 |
| Region [b] | 0,776 | 0,287 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,770 | 0,768 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,610 | 0,086 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,126 | 0,140 |

| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert*** | | |
|---|---|---|
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,471 | 0,424 |
| Alter [b] | 0,869 | 0,356 |
| Geschlecht [b] | 0,424 | 0,564 |
| Rasse [b] | 0,788 | 0,840 |
| Region [b] | 0,754 | 0,059 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,422 | 0,054 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,961 | 0,790 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,253 | 0,739 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| ***Region, Interaktions-p-Wert: 0,031*** | | |
| Nordamerika: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 26 | 53 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 26 (100,00) | 53 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 37,87 (9,297) | 33,31 (8,588) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 22 (84,62) | 45 (84,91) |
| Mittelwert (SD) | 35,01 (13,181) | 34,09 (10,344) |
| LS Mean (SE) [a] | -3,10 (1,523) | -0,73 (1,117) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 2,37 [-1,27; 6,01] | |
| p-Wert | 0,200 | |
| Hedges’ g [95% KI] | 0,431 [-0,086; 0,945] | |

| | | |
|---|---|---|
| Europa: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 22 | 35 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 22 (100,00) | 34 (97,14) |
| Mittelwert (SD) | 35,72 (9,266) | 38,79 (8,690) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 18 (81,82) | 27 (77,14) |
| Mittelwert (SD) | 31,72 (6,880) | 35,74 (8,836) |
| LS Mean (SE) [a] | -3,05 (1,684) | -1,40 (1,400) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,65 [-2,58; 5,88] | |
| p-Wert | 0,442 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,248 [-0,357; 0,849] | |
| Südamerika und Australasien: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 11 | 18 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 18 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 38,51 (12,930) | 36,63 (8,228) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 13 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 32,85 (10,864) | 41,61 (6,094) |
| LS Mean (SE) [a] | -5,44 (2,199) | 5,13 (2,051) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 10,56 [4,86; 16,27] | |
| p-Wert | < 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 1,277 [0,379; 2,151] | |
| ***SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)*** | | |
| ***Region, Interaktions-p-Wert: 0,034*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| Nordamerika: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 26 | 53 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 26 (100,00) | 53 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 55,76 (8,782) | 52,20 (8,596) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 22 (84,62) | 45 (84,91) |
| Mittelwert (SD) | 56,42 (8,865) | 54,47 (7,720) |
| LS Mean (SE) [a] | 1,98 (1,701) | 3,08 (1,217) |

| | | |
|---|---|---|
| Differenz LS Mean [95% KI] | 1,09 [-2,84; 5,03] | |
| p-Wert | 0,583 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,294 [-0,219; 0,806] | |
| Europa: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 22 | 35 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 22 (100,00) | 34 (97,14) |
| Mittelwert (SD) | 46,51 (10,087) | 48,78 (9,211) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 18 (81,82) | 27 (77,14) |
| Mittelwert (SD) | 42,24 (11,696) | 50,83 (10,060) |
| LS Mean (SE) [a] | -6,16 (1,849) | 0,39 (1,527) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 6,56 [1,99; 11,13] | |
| p-Wert | 0,005 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,728 [0,103; 1,345] | |
| Südamerika und Australasien: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 11 | 18 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 18 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 46,63 (11,653) | 51,88 (10,797) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 11 (100,00) | 13 (72,22) |
| Mittelwert (SD) | 48,37 (9,578) | 48,65 (11,494) |
| LS Mean (SE) [a] | -0,36 (2,430) | -3,61 (2,243) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -3,26 [-9,47; 2,95] | |
| p-Wert | 0,301 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,491 [-0,330; 1,301] | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,004*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 32 (100,00) | 58 (98,31) |
| Mittelwert (SD) | 48,91 (10,160) | 50,16 (8,766) |

| | | |
|---|---|---|
| Woche 65 | | |
| n (%) | 25 (78,13) | 51 (86,44) |
| Mittelwert (SD) | 45,23 (13,039) | 51,94 (9,521) |
| LS Mean (SE) [a] | -5,16 (1,557) | 1,07 (1,116) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 6,23 [2,47; 9,98] | |
| p-Wert | 0,001 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,789 [0,290; 1,283] | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 27 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 52,62 (11,193) | 52,13 (9,781) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 26 (96,30) | 34 (72,34) |
| Mittelwert (SD) | 53,95 (8,621) | 53,15 (9,078) |
| LS Mean (SE) [a] | 2,41 (1,538) | 0,59 (1,343) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,82 [-5,82; 2,19] | |
| p-Wert | 0,371 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,191 [-0,321; 0,702] | |
| ***SF-36 – Vitalität*** | | |
| ***Alter, Interaktions-p-Wert: 0,027*** | | |
| Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean | 57 | 94 |
| < 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 34 | 59 |
| Basiswert | | |
| n (%) | 34 (100,00) | 58 (98,31) |
| Mittelwert (SD) | 46,31 (11,062) | 45,22 (9,217) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 29 (85,29) | 50 (84,75) |
| Mittelwert (SD) | 41,84 (11,072) | 45,71 (8,811) |
| LS Mean (SE) [a] | -4,09 (1,427) | -0,08 (1,113) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | 4,01 [0,53; 7,48] | |
| p-Wert | 0,024 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,512 [0,044; 0,977] | |
| ≥ 65 Jahre: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 25 | 47 |

| | | |
|---|---|---|
| Basiswert | | |
| n (%) | 25 (100,00) | 47 (100,00) |
| Mittelwert (SD) | 46,78 (11,262) | 46,97 (10,840) |
| Woche 65 | | |
| n (%) | 22 (88,00) | 35 (74,47) |
| Mittelwert (SD) | 47,87 (10,029) | 45,30 (10,275) |
| LS Mean (SE) [a] | 0,48 (1,601) | -1,52 (1,270) |
| Differenz LS Mean [95% KI] | -1,99 [-6,04; 2,05] | |
| p-Wert | 0,330 | |
| Hedges' g [95% KI] | 0,319 [-0,220; 0,854] | |

a: Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt enthielt.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-80).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Effects Model with Repeated Measures*

Für alle dargestellten Subgruppenmerkmale ergab sich bei Ausprägungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ein Vorteil zugunsten von Inotersen (Tabelle 4-81). Die Analyse der Körperlichen Summenskala (PCS) zeigte auch für die Gesamtpopulation einen solchen Vorteil zugunsten von Inotersen in Woche 65 (Tabelle 4-45). Betrachtet man die Körperliche Summenskala (PCS), ergaben sich im Gegensatz zur Analyse der Gesamtpopulation für die Analyse der Subgruppe „Region" mit den Ausprägungen „Nordamerika" und „Europa" keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Placebo und Inotersen. Dagegen konnten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Inotersen bei der Analyse der Psychischen Summenskala (MCS) für die Subgruppen „Region" mit der Ausprägung „Europa" und „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal" mit der Ausprägung „Ja" sowie bei der Analyse der Domäne „Vitalität" für die Subgruppe „Alter" mit der Ausprägung „< 65 Jahre" gezeigt werden. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Responderanalysen**

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für verschiedene MIDs und Zeitpunkte des SF-36 (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-82: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) – Responderanalysen“

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | |
| | Woche 35 | Woche 65 |
| ***SF-36 – Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 3*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,699 | 0,503 |
| Alter [b] | 0,950 | 0,057 |
| Geschlecht [b] | 0,734 | 0,982 |
| Rasse [b] | 0,974 | 0,498 |
| Region [b] | 0,197 | 0,601 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,654 | 0,438 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,377 | 0,482 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,169 | 0,725 |
| ***SF-36 – Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 5*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | **0,036** | 0,525 |
| Alter [b] | 0,853 | 0,373 |
| Geschlecht [b] | 0,830 | 0,955 |
| Rasse [b] | 0,976 | 0,998 |
| Region [b] | 0,212 | 0,989 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,660 | 0,740 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,818 | 0,942 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,129 | 0,571 |
| ***SF-36 – Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 3*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,470 | **0,005** |
| Alter [b] | 0,469 | 0,991 |
| Geschlecht [b] | 0,548 | 0,756 |
| Rasse [b] | 0,794 | 0,969 |
| Region [b] | 0,475 | 0,140 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,734 | **0,002** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,409 | 0,279 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,441 | 0,341 |
| ***SF-36 – Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 5*** | | |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,592 | **0,019** |
| Alter [b] | 0,318 | 0,328 |
| Geschlecht [b] | 0,825 | 0,737 |
| Rasse [b] | 0,974 | 0,997 |

| | | |
|---|---|---|
| Region [b] | 0,610 | 0,098 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,721 | **0,004** |
| Krankheitsstadium [b] | 0,182 | 0,590 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,242 | 0,544 |

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den IXRS-Strata.
a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.
b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (FAS: 59 Patienten)** | **Inotersen (FAS: 106 Patienten)** |
| ***SF-36 – Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 5*** [a] | | |
| Woche 35 | | |
| ***Val30Met-TTR-Mutation, Interaktions-p-Wert: 0,036*** | | |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 56 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 31 (96,9) | 47 (83,9) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 4 (12,5) | 12 (21,4) |
| OR [95% KI] | 1,9 [0,56; 6,51] | |
| p-Wert | 0,302 | |
| RR [95% KI] | 1,7 [0,60; 4,87] | |
| p-Wert | 0,312 | |
| ARD [95% KI] | 8,93% [-6,78%; 24,64%] | |
| p-Wert | 0,299 | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 50 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 26 (96,3) | 47 (94,0) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 7 (25,9) | 6 (12,0) |
| OR [95% KI] | 0,4 [0,12; 1,31] | |
| p-Wert | 0,127 | |
| RR [95% KI] | 0,5 [0,17; 1,24] | |
| p-Wert | 0,125 | |

| | | |
|---|---|---|
| ARD [95% KI] | -13,93% [-32,75%; 4,90%] | |
| p-Wert | 0,122 | |
| ***SF-36 – Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 3 [a]*** | | |
| Woche 65 | | |
| ***Val30Met-TTR-Mutation, Interaktions-p-Wert: 0,005*** | | |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 56 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 29 (90,6) | 39 (69,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 11 (34,4) | 11 (19,6) |
| OR [95% KI] | 0,5 [0,17; 1,25] | |
| p-Wert | 0,129 | |
| RR [95% KI] | 0,6 [0,28; 1,17] | |
| p-Wert | 0,124 | |
| ARD [95% KI] | -14,73% [-34,20%; 4,74%] | |
| p-Wert | 0,127 | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 50 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 22 (81,5) | 45 (90,0) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 4 (14,8) | 23 (46,0) |
| OR [95% KI] | 4,9 [1,48; 16,24] | |
| p-Wert | 0,009 | |
| RR [95% KI] | 3,1 [1,20; 8,05] | |
| p-Wert | 0,020 | |
| ARD [95% KI] | 31,19% [11,94%; 50,43%] | |
| p-Wert | 0,007 | |
| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,002*** | | |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 25 (78,1) | 50 (84,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 5 (15,6) | 25 (42,4) |
| OR [95% KI] | 4,0 [1,34; 11,75] | |
| p-Wert | 0,013 | |
| RR [95% KI] | 2,7 [1,15; 6,40] | |
| p-Wert | 0,023 | |
| ARD [95% KI] | 26,75% [8,94%; 44,56%] | |
| p-Wert | 0,010 | |

| | | |
|---|---|---|
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 26 (96,3) | 34 (72,3) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 10 (37,0) | 9 (19,1) |
| OR [95% KI] | 0,4 [0,14; 1,17] | |
| p-Wert | 0,095 | |
| RR [95% KI] | 0,5 [0,24; 1,11] | |
| p-Wert | 0,091 | |
| ARD [95% KI] | -17,89% [-39,30%; 3,52%] | |
| p-Wert | 0,092 | |
| ***SF-36 – Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 5 [a]*** | | |
| Woche 65 | | |
| ***Val30Met-TTR-Mutation, Interaktions-p-Wert: 0,019*** | | |
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 56 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 29 (90,6) | 39 (69,6) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 7 (21,9) | 7 (12,5) |
| OR [95% KI] | 0,5 [0,16; 1,62] | |
| p-Wert | 0,253 | |
| RR [95% KI] | 0,6 [0,22; 1,48] | |
| p-Wert | 0,250 | |
| ARD [95% KI] | -9,38% [-26,11%; 7,36%] | |
| p-Wert | 0,250 | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 50 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 22 (81,5) | 45 (90,0) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 1 (3,7) | 15 (30,0) |
| OR [95% KI] | 11,1 [1,38; 89,81] | |
| p-Wert | 0,024 | |
| RR [95% KI] | 8,1 [1,13; 58,05] | |
| p-Wert | 0,037 | |
| ARD [95% KI] | 26,30% [11,73%; 40,86%] | |
| p-Wert | 0,007 | |

| ***Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Interaktions-p-Wert: 0,004*** | | |
|---|---|---|
| Ja: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 32 | 59 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 25 (78,1) | 50 (84,7) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 2 (6,3) | 17 (28,8) |
| OR [95% KI] | 6,1 [1,30; 28,27] | |
| p-Wert | 0,022 | |
| RR [95% KI] | 4,6 [1,14; 18,71] | |
| p-Wert | 0,032 | |
| ARD [95% KI] | 22,56% [8,28%; 36,84%] | |
| p-Wert | 0,012 | |
| Nein: | | |
| Patienten in dieser Subgruppe: N | 27 | 47 |
| Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%) | 26 (96,3) | 34 (72,3) |
| Patienten mit Ereignis: n (%) | 6 (22,2) | 5 (10,6) |
| OR [95% KI] | 0,4 [0,11; 1,52] | |
| p-Wert | 0,186 | |
| RR [95% KI] | 0,5 [0,16; 1,42] | |
| p-Wert | 0,185 | |
| ARD [95% KI] | -11,58% [-29,57%; 6,41%] | |
| p-Wert | 0,180 | |

a: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten der entsprechenden Subgruppe und Behandlungsgruppe der *Full Analysis Set*-Population.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-82).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Die Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der Responderanalyse der Körperlichen Summenskala (PCS) mit einer MID von ≥ 5 Punkten (Tabelle 4-83) unterstützen die Analyse der Gesamtpopulation (Tabelle 4-46). Dagegen weichen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Responderanalyse der Psychischen Summenskala (MCS) für beide MIDs von den Ergebnissen der Analyse der Gesamtpopulation ab und zeigen für die Subgruppe „Val30Met-TTR-Mutation“ mit der Ausprägung „Nein“ sowie für die Subgruppe „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ mit der Ausprägung „Ja“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Inotersen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sind jedoch die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Bei der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Analyse der Subgruppen für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“ auf Basis der eCRF-Strata ergaben sich Abweichungen in Form zusätzlicher statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte (Psychische Summenskala [MCS], Woche 65, Val30Met-TTR-Mutation; Emotionale Rollenfunktion, Woche 65, Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal; Psychisches Wohlbefinden, Woche 65, Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal; Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert, Woche 65, Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal) mit je nach Ausprägung und Effektschätzer teilweise abweichenden Ergebnissen im Vergleich zur Analyse der Gesamtpopulation. Das gilt auch für die Responderanalysen der Psychischen Summenskala (MCS) für beide MIDs (Krankheitsstadium, Woche 65 bzw. Woche 35). Des Weiteren wurden Abweichungen in Form eines wegfallenden statistisch signifikanten Interaktions-p-Wertes für die Responderanalyse der Körperlichen Summenskala (PCS) bei der Subgruppe „Val30Met-TTR-Mutation“ (Woche 35) festgestellt. Für die Subgruppenanalyse der Responderanalyse der Psychischen Summenskala (MCS) mit einer MID von ≥ 3 Punkten in Woche 65 ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für das Subgruppenmerkmal „Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal“ mit der Ausprägung „Nein“ zum Nachteil für Inotersen.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse

**Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten**

Ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert ergab sich lediglich für das Subgruppenmerkmal „Region“ für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-84: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Unerwünschte Ereignisse – Übersicht Gesamtraten“

| **NEURO-TTR** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | | | |
| | A [a] | B [b] | C [b] | D [b] |
| Val30Met-TTR-Mutation | 0,979 | 0,950 | 0,722 | 0,459 |
| Alter | 0,976 | 0,073 | 0,180 | 0,087 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Geschlecht | 0,977 | 0,293 | 0,315 | 0,065 |
| Rasse | 0,985 | 0,143 | 0,969 | 0,967 |
| Region | 0,999 | 0,456 | 0,788 | **0,043** |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal | 0,980 | 0,772 | 0,946 | 0,673 |
| Krankheitsstadium | 0,981 | 0,352 | 0,570 | 0,481 |
| CM-ECHO-Set | 0,979 | 0,329 | 0,311 | 0,302 |
| | E [b] | F [b] | G [b] | H [b] |
| Val30Met-TTR-Mutation | 0,964 | 0,584 | 1,000 | 0,973 |
| Alter | 0,965 | 0,976 | 0,999 | 0,982 |
| Geschlecht | 0,975 | 0,969 | 0,998 | 0,973 |
| Rasse | 0,980 | 0,185 | 0,977 | 0,984 |
| Region | 0,999 | 0,894 | 1,000 | 1,000 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal | 0,970 | 0,975 | 0,971 | 0,974 |
| Krankheitsstadium | 0,976 | 0,968 | 0,994 | 0,974 |
| CM-ECHO-Set | 0,969 | 0,974 | 0,999 | 0,978 |

A: Unerwünschte Ereignisse; B: Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen; C: Schwere unerwünschte Ereignisse; D: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; E: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen; F: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten; G: Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten; H: Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den eCRF-Strata.

a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.

b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppe dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Unerwünschte Ereignisse – Übersicht Gesamtraten“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **NEURO-TTR** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten<br>n (%) | Behandlungseffekt<br>OR [95% KI] [a]<br>p-Wert | Behandlungseffekt<br>RR [95% KI] [a]<br>p-Wert | Behandlungseffekt<br>ARD [95% KI] [a]<br>p-Wert |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | | | |
| ***Region, Interaktions-p-Wert: 0,043*** | | | | |
| Nordamerika: | | | | |
| Placebo (N = 26) | 9 (34,6) | 0,7 [0,25; 1,88]<br>p = 0,469 | 0,8 [0,39; 1,53]<br>p = 0,462 | -7,83% [-29,48%; 13,83%]<br>p = 0,471 |
| Inotersen (N = 56) | 15 (26,8) | | | |
| Europa: | | | | |
| Placebo (N = 23) | 2 (8,7) | 8,0 [1,63; 39,21] | 5,0 [1,26; 19,66] | 34,55% [14,86%; 54,23%] |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Inotersen (N = 37) | 16 (43,2) | p = 0,010 | p = 0,022 | p = 0,005 |
| Südamerika und Australasien: | | | | |
| Placebo (N = 11) | 2 (18,2) | 1,6 [0,25; 10,13] | 1,4 [0,34; 6,25] | 8,13% [-22,06%; 38,33%] |
| Inotersen (N = 19) | 5 (26,3) | p = 0,614 | p = 0,620 | p = 0,618 |

a: Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten der entsprechenden Subgruppe und Behandlungsgruppe der *Safety Set*-Population.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-84).

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Obwohl es für das Subgruppenmerkmal „Europa“ statistisch signifikante Nachteile bei der Analyse des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für mit Inotersen behandelte Patienten gibt (Tabelle 4-85), ist bei der Bewertung zu beachten, dass die meisten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehen (siehe Tabelle 4-49). Der Interaktions-p-Wert für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, ist nicht signifikant (Tabelle 4-84), eine Effektmodifikation konnte hier also nicht festgestellt werden. Zudem sind die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)**

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-86: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)“

| **NEURO-TTR** | | | |
|---|---|---|---|
| **Subgruppenmerkmal** | **Interaktions-p-Wert** | | |
| | A | B | C |
| Val30Met-TTR-Mutation [b] | 0,244 | 0,970 | 0,536 |
| Alter [b] | 0,947 | 0,971 | 0,858 |
| Geschlecht [b] | 0,356 | 0,976 | 0,862 |
| Rasse [b] | 0,991 | 0,980 | 0,975 |
| Region [b] | 0,170 | 0,999 | 0,632 |
| Vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal [b] | 0,482 | 0,974 | 0,609 |
| Krankheitsstadium [b] | 0,887 | 0,975 | 0,972 |
| CM-ECHO-Set [b] | 0,093 | 0,967 | 0,603 |

A: Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen; B: Thrombozytopenie; C: Beeinträchtigung der Niere

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Die Subgruppenanalysen basieren auf den eCRF-Strata.

a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.

b: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Da keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte vorliegen, werden keine weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen für AESIs dargestellt.

**Sensitivitätsanalysen und Zusammenfassung**

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Auswertung der Subgruppen für Sicherheitsendpunkte auf Basis der IXRS-Strata ergab keine Abweichungen.

Da aus den Subgruppenanalysen und diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Es sind zudem die einleitend in diesem Kapitel beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen (4.3.1.3.2), die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert dementsprechend ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.10 Meta-Analysen

Die Darstellung des Zusatznutzens des Orphan Drugs Inotersen erfolgt anhand der pivotalen RCT-Studie NEURO-TTR. Ergänzend wird die offene, einarmige Extensionsstudie NEURO-TTR OLE dargestellt. Da diese Studien aus medizinischen und methodischen Gründen nicht ausreichend miteinander vergleichbar sind, wurde eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Im Folgenden werden für jeden Endpunkt die Einzelergebnisse aus der Studie NEURO-TTR dargestellt. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde in zwei parallelen Behandlungsgruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 untersucht.

Die laufende Studie NEURO-TTR OLE ist eine offene, einarmige Langzeitstudie, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Inotersen bei Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 untersucht. In Abschnitt 4.3.1.3.1 wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.02.2017 und 15.09.2017 ergänzend zu den Ergebnissen der Studie NEURO-TTR dargestellt. In der folgenden Zusammenfassung wird auf diese Ergebnisse nicht weiter eingegangen, da der Zusatznutzen ausschließlich aus den Ergebnissen der Studie NEURO-TTR abgeleitet wird.

Die in diesem Dossier dargestellten Auswertungen zeigen den positiven Effekt und Nutzen von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2. Für jeden Patienten wurden die drei Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erfasst. Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR zusammenfassend dargestellt.

**Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand verschiedener Instrumente**

Zu den Hauptsymptomen bei Patienten mit einer hATTR zählen die polyneuropathischen Symptome, welche durch krankheitsbedingte Amyloid-Ablagerungen verursacht werden. Durch diese Ablagerungen kommt es zu schwerwiegenden Zellschädigungen und so zu der Entwicklung von motorischen, sensorischen und autonomen Neuropathien [2-4]. Die polyneuropathischen Symptome können als schwerwiegende Symptome eingestuft werden und haben eine hohe Patientenrelevanz. Insgesamt zeigt sich für 4 der 5 in der Studie NEURO-TTR verwendeten Instrumente zur Beurteilung der polyneuropathischen Symptome ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Inotersen-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo. Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL) (Mortalität)***

Die Ergebnisse des NIS- und NIS-LL-Gesamtwertes sowie einzelner Domänen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die mit Inotersen behandelten Patienten (Woche 35: NIS-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -5,28 [-8,51; -2,04], p = 0,002; NIS-LL-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -2,51 [-4,30; -0,72], p = 0,006; Woche 66: NIS-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -13,25 [-17,65; -8,85], p < 0,001; NIS-LL-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -6,92 [-9,36; -4,47], p < 0,001).

Die Ergebnisse werden auch als klinisch relevant für den Patienten gewertet, da der Vorteil für Inotersen bei der Responderanalyse des NIS-LL-Gesamtwertes zu dem späteren Messzeitpunkt statistisch signifikant ist (RR [95% KI]: 2,37 [1,38; 4,07], p = 0,002), und zudem der NIS- und NIS-LL-Gesamtwert sowie einzelne Domänen (NIS-Domänen: *Muscle Weakness, Sensation Index Finger, Sensation*; NIS-LL-Domäne: *Muscle Weakness*) dieser zwei patientenrelevanten Endpunkte als klinisch relevant eingestufte standardisierte

Mittelwertdifferenzen aufweisen (Woche 66: NIS-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,968 [0,603; 1,331]; NIS-LL-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,981 [0,615; 1,344]).

***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des modified +7 (m+7)***

Die Ergebnisse des m+7-Gesamtwertes sowie einzelner Domänen (+7-Domäne: *Nerve Conduction*; m+7-Domänen: *Nerve Conduction, Heat-Pain Sensation*) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Inotersen-behandelte Patienten (Woche 35: m+7-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -3,55 [-6,85; -0,25], p = 0,035; Woche 66: m+7-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -6,49 [-10,32; -2,66], p = 0,001). Die Ergebnisse des +7-Testes bestätigen diesen Vorteil für die Behandlung mit Inotersen (Woche 66: +7-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -1,05 [-1,89; -0,21], p = 0,015).

Außerdem können die Ergebnisse des m+7-Gesamtwertes für die Woche 66 als klinisch relevant eingestuft werden, da gemessen am Hedges’ g das untere Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges’ g [95% KI]: 0,586 [0,233; 0,937]). Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben stellt der m+7-Test im Vergleich zum +7-Test ein besser geeignetes Instrument zur Bestimmung der Veränderung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-PN dar.

***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)***

Die Ergebnisse des NIS+7 und des mNIS+7 zur Veränderung der polyneuropathischen Symptome zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome der Patienten der Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Patienten unter Placebo.

Die Ergebnisse werden als klinisch relevant gewertet, da die Responderanalysen für verschiedene MIDs vor allem für den mNIS+7-Gesamtwert einen signifikanten Vorteil für Inotersen aufweisen. So zeigt sich bereits für eine Veränderung von ≤ 2 Punkten zu beiden Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Inotersen im Vergleich zu Placebo (Woche 35: mNIS+7-Gesamtwert, RR [95% KI]: 1,83 [1,18; 2,85], p = 0,007; Woche 66: mNIS+7-Gesamtwert, RR [95% KI]: 2,02 [1,13; 3,64], p = 0,018). Dies wird bestätigt durch die zu allen Messzeitpunkten als klinisch relevant eingestuften standardisierten Mittelwertdifferenzen des NIS+7- und mNIS+7-Gesamtwertes (Woche 35: NIS+7-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,566 [0,229; 0,902]; mNIS+7-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 0,579 [0,240; 0,917]; Woche 66: NIS+7-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 1,040 [0,672; 1,405]; mNIS+7-Gesamtwert, Hedges‘ g [95% KI]: 1,020 [0,653; 1,384]). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 bereits beschrieben ist der mNIS+7 für die Einschätzung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-PN besser geeignet als der NIS+7, die Responderanalysen des NIS+7-Geamtwertes bestätigen darüber hinaus aber die mit der Erhebung des mNIS+7 gezeigten Effekte.

***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Polyneuropathy Disability (PND)-Wertes***

Für die Veränderung des PND-Wertes konnte eine positive Tendenz für die Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo im Verlauf der Studie NEURO-TTR gezeigt werden. Ein klinisch relevanter Unterschied im Rahmen der Responderanalyse konnte nicht festgestellt werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der PND-Wert stark abhängig von der Gehfähigkeit des jeweiligen Patienten ist und somit keine adäquate Einschätzung des Krankheitszustandes und der polyneuropathischen Symptome insgesamt wiedergibt.

***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC)***

Die Veränderung der polyneuropathischen Symptome gemessen anhand des NSC-Gesamtwertes zeigt für die Woche 35 und 66 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo (Woche 35: NSC-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -3,28 [-5,70; -0,86], p = 0,008; Woche 66: NSC-Gesamtwert, Differenz LS Mean [95% KI]: -6,33 [-9,12; -3,55], p < 0,001). Auch in 5 der 7 Domänen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Woche 66 festgestellt werden. Das Ergebnis der Veränderung des NSC-Gesamtwertes sowie der Domäne „*Muscle Weakness*“ zu Woche 66 wird als klinisch relevant eingestuft (Woche 66: NSC-Gesamtwert, Hedges' g [95% KI]: 0,796 [0,437; 1,152]; NSC – *Muscle Weakness*, Hedges' g [95% KI]: 0,866 [0,504; 1,224]).

**Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)**

Wie bereits beschrieben handelt es sich bei der hATTR-PN um eine systemische, schwerwiegende und tödlich verlaufende Erkrankung, die negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Patienten hat [5, 6]. Aufgrund der sich daraus ergebenden psychischen Belastung kann es auch zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten und damit zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommen. Für die Veränderung der Lebensqualität anhand des C-SSRS zeigte sich in der Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ein geringerer Anteil an Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert (Inotersen: 6,3%; Placebo: 16,7%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und wird als klinisch relevanter Vorteil für die Patienten unter Inotersen im Vergleich zu den Patienten unter Placebo eingestuft (RR [95% KI]: 0,38 [0,15; 0,93], p = 0,035). Auch für eine Ja-Antwort in den einzelnen Kategorien Suizidgedanken und suizidales Verhalten war der Anteil der Patienten in der Inotersen-Behandlungsgruppe geringer als in der Gruppe der Patienten unter Placebo.

**Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)**

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Gesamtwertes des Norfolk QoL-DN-Fragebogens zeigt sowohl in Woche 35 als auch in Woche 66 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Inotersen-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe. Die adjustierten Behandlungsdifferenzen wiesen

einen Unterschied von -6,14 (95% KI: [-11,77; -0,52], p = 0,032) für Woche 35 und -11,68 (95% KI: [-18,29; -5,06], p < 0,001] für Woche 66 mit einem Vorteil für die Patienten unter Inotersen auf. Insgesamt wurde für 3 der 5 Domänen des Norfolk QoL-DN-Fragebogens (*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*, *Symptoms* und *Activities of Daily Living*) zu Woche 66 sowie für eine Domäne (*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*) zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied in der adjustierten Behandlungsdifferenz mit einem Vorteil für Patienten unter Inotersen im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe festgestellt.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Veränderung des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes zu Woche 66 zeigen eine positive Tendenz zur klinischen Relevanz, da gemessen am Hedges' g das untere Konfidenzintervall um den Wert der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g [95% KI]: 0,547 [0,194; 0,898]).

**Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)**

Obwohl der SF-36 als generischer Fragebogen im Allgemeinen kein allzu sensitives Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt, zeigen sich jedoch bei der Untersuchung der Körperlichen und Psychischen Summenskalen als auch der einzelnen Domänen mehrfach statistisch signifikante Vorteile bei der Behandlung von Patienten mit Inotersen im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus ist die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit" für die Woche 65 (Differenz LS Mean [95% KI]: 4,93 [2,69; 7,17], p < 0,001) klinisch relevant (Hedges' g [95% KI]: 0,786 [0,424; 1,145]). In der Responderanalyse ergaben sich bis auf einen statistisch signifikanten Vorteil für Inotersen bei der Responderanalyse der Psychischen Summenskala (MCS) mit einer MID von ≥ 3 in Woche 35 (ARD [95% KI]: 14,37% [1,00%; 27,75%], p = 0,049) keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der SF-36 ergänzt so insgesamt die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens Norfolk-QoL-DN.

**Unerwünschte Ereignisse**

Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR beobachtet. Bei den unerwünschten Ereignissen, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, wurde ein signifikanter Nachteil für Inotersen festgestellt (RR [95% KI]: 2,03 [1,45; 2,84], p < 0,001). Allerdings waren insgesamt die meisten dieser unerwünschten Ereignisse als Unverträglichkeit einzuordnen und von leichter oder moderater Ausprägung. Betrachtet man die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, wurde kein Unterschied zwischen der Inotersen- und der Placebo-Behandlungsgruppe identifiziert. Insgesamt zeigten sich teils unausgeglichene Basiswerte der Patienten, wobei die Inotersen-Gruppe durchschnittlich schwerere Kardiomyopathien und einen höheren Grad an autonomen Neuropathien im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufwies. Diese Imbalance könnte auch in einem gewissen Ausmaß die höhere Anzahl an

unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Inotersen-Gruppe erklären.

In der Inotersen-Gruppe war der Anteil an Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten, in statistisch signifikanter Weise höher als bei Patienten unter Placebo (RR [95% KI]: 4,29 [1,02; 18,02], p = 0,047). Neben den mit Inotersen in Verbindung stehenden Risiken einer Thrombozytopenie oder Erkrankungen der Niere waren für diese Therapieabbrüche aber auch unerwünschte Ereignisse verantwortlich, die mit dem natürlichen Verlauf einer hATTR-PN in Verbindung stehen.

Es wurden insgesamt 5 Todesfälle (4,5%) in der Studie NEURO-TTR berichtet, von denen jedoch nur einer als mit Inotersen in Zusammenhang stehend klassifiziert wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht festgestellt werden. Der mit Inotersen in Verbindung stehende Todesfall ist auf eine Thrombozytopenie und eine dadurch ausgelöste Hirnblutung zurückzuführen. Zu beachten ist, dass dieser Todesfall vor der Einführung eines häufigeren Monitorings für die Thrombozytenzahl aufgetreten ist. Die anderen 4 Todesfälle in der Inotersen-Gruppe waren hingegen durch die natürliche Krankheitsprogression und die mit einer hATTR-PN assoziierten Komplikationen begründet.

Alle in der Studie NEURO-TTR identifizierten unerwünschten Ereignisse, die dem AESI „Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen“ zugeordnet wurden, waren von leichter Ausprägung und es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Ein weiteres AESI ist die Thrombozytopenie, bei dem Patienten der Inotersen-Gruppe einen statistisch signifikanten Nachteil hatten (RR [95% KI]: 14,46 [2,01; 103,84], p = 0,008). Die meisten dieser Ereignisse wurden jedoch als leicht oder moderat eingestuft, nur 3 Patienten der Inotersen-Gruppe hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer Thrombozytopenie. Zusätzlich brachen insgesamt 3 Patienten der Inotersen-Gruppe die Behandlung vorzeitig aufgrund eines AESI einer Thrombozytopenie ab. Für das AESI „Beeinträchtigung der Niere“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Studie NEURO-TTR festgestellt.

Bei der Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse, die in der Studie NEURO-TTR auftraten, wurde nur für das OAEI „Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle“ sowie für das OAEI „Grippeähnliche Symptome“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotersen identifiziert. Dabei ist festzustellen, dass diese als Unverträglichkeiten eingeordneten OAEIs zu den bekannten Nebenwirkungen bei der subkutanen Applikation von ASOs zählen, jedoch in der Regel von leichter Ausprägung waren. Der prozentuale Anteil der Inotersen-haltigen Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle oder grippeähnlichen Reaktionen führte, war mit 1,07% bzw. 0,21% sehr gering.

Zusammenfassend wird das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Inotersen als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 bewertet. Die wesentlichen Sicherheitsaspekte betreffen Thrombozytopenien und Ereignisse

einer Glomerulonephritis, die jedoch durch entsprechend regelmäßige Labortests effektiv detektiert werden können und darüber hinaus im Wesentlichen durch ein Pausieren der Behandlung reversibel sind [7].

**Subgruppenanalysen**

Die dargestellten Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden nur deskriptiv und nicht konfirmatorisch betrachtet, da ein Großteil der Analysen *post-hoc* berechnet und nicht für multiples Testen adjustiert wurde. Vor dem Hintergrund dieser Limitationen konnten darüber hinaus endpunktübergreifend keine systematischen Effektmodifikationen festgestellt werden. Die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert daher ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation. Da aus den Subgruppenanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird hier auf eine detaillierte Zusammenfassung verzichtet.

**Zusammenfassung**

Insgesamt handelt es sich bei Inotersen um ein wirksames Arzneimittel, das klinisch relevante Verbesserungen auf Ebene patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt. Darüber hinaus weist Inotersen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die Ergebnisse aus der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE unterstreichen die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Inotersen. In Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der seltenen systemischen und tödlich verlaufenden hATTR-PN begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung sowie der für dieses Arzneimittel beanspruchte Zusatznutzen.

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. | | | | | |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | <Studie 1> | ● | | ● | ● |
| 2 | <Studie 2> | ● | | ● | |
| | <Studie 3> | ● | | ● | |
| 1 | <Studie 4> | | ● | ● | ● |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |
| Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. | | | | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. | |

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt. | | | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt. | |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt. | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt. | |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,*

*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht angezeigt, es wurden keine weiteren Unterlagen in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Bei Inotersen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Gemäß dem 5. Kapitel § 12 der VerfO des G-BA ist für ein solches Arzneimittel lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Die Nutzenbewertung von Inotersen basiert auf der die Zulassung begründenden pivotalen Studie NEURO-TTR. Darüber hinaus wird ergänzend in diesem Dossier die supportive Studie NEURO-TTR OLE dargestellt.

Bei der Studie NEURO-TTR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, zweiarmige, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Wie in dem Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie in Anhang 4-F näher erläutert, hat diese Studie sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie NEURO-TTR entspricht daher gemäß dem 5. Kapitel § 5 der VerfO des G-BA der Evidenzstufe I b und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien.

Bei NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Extensions-Langzeitstudie. Diese Studie hat daher eine niedrige Evidenzstufe. Jedoch erlauben die Ergebnisse aus dieser Langzeitstudie eine Aussage sowohl über die Langzeitwirkung als auch die Langzeitsicherheit von Inotersen, die über die Daten der vorgelegten RCT-Studie NEURO-TTR hinausgehen und daher ergänzend dargestellt werden.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, wurden die hier vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen von Inotersen ausschließlich anhand patientenrelevanter Endpunkte erbracht.

Zusammenfassend haben die aus der Studie NEURO-TTR abgeleiteten Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene eine hohe Aussagekraft. Diese begründet sich einerseits auf das Studiendesign und das niedrige Verzerrungspotential und damit die hohe Evidenzstufe und andererseits auf die Patientenrelevanz der Endpunkte. Die Ergebnisse aus der Studie NEURO-TTR OLE sind aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns als möglicherweise hoch verzerrt zu bewerten, liefern aber dennoch wertvolle Daten zu den Langzeiteffekten von Inotersen.

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.*

*Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 erfolgt gegenüber der in der pivotalen Studie NEURO-TTR verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo, und anhand der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Studie NEURO-TTR. Dabei ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde *post-hoc* die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges‘ g für statistisch relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen berechnet. Nach Cohen (1986) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, von 0,5 einen mittleren und von 0,8 einen großen Effekt [45]. Um aus diesen Effektstärken das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten, wurde in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG und auf Grundlage des 95% KI des Hedges’ g folgendes Klassifikationsschema angewendet [35, 45]:

Tabelle 4-96: Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form des Hedges‘ g

| 95%-Konfidenzintervall des Hedges’ g | Bewertung |
|---|---|
| • Schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] nicht aus | • Kein quantifizierbarer relevanter Effekt<br>- Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen |
| • Schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5; 0,5] | • Relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke<br>- Geringer Zusatznutzen |
| • Schließt Werte im Bereich [-0,5; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8; 0,8] | • Relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke<br>- Beträchtlicher Zusatznutzen |
| • Schließt Werte im Bereich [-0,8; 0,8] aus | • Relevanter Effekt mit großer Effektstärke<br>- Erheblicher Zusatznutzen |

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens bei binären Endpunkten wird das 2-seitige Konfidenzintervall für das Relative Risiko (RR) als Bewertungsgrundlage genutzt. Für schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen werden folgende Schwellenwerte zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen, wobei die untere Grenze des Konfidenzintervalls den Schwellenwert überschreiten muss: 1,3 – Erheblicher Zusatznutzen/Auswirkung; 1,1 – Beträchtlicher Zusatznutzen/Auswirkung; 1,0 – Geringer Zusatznutzen/Auswirkung. Bei der Bewertung des C-SSRS-Fragebogens hingegen liegt ein Nutzen zugunsten von Inotersen dann vor, wenn das RR geringer als 1 ist. Daher basiert die Bewertung für diesen Endpunkt auf Schwellenwerten, bei denen die obere Grenze des Konfidenzintervalls diese Werte unterschreiten muss: 0,7 – Erheblicher Zusatznutzen; 0,9 – Beträchtlicher Zusatznutzen; 1,0 – Geringer Zusatznutzen. Für nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen basiert die Bewertung des Zusatznutzens auf folgenden Schwellenwerten: 1,3 – Beträchtlicher Zusatznutzen/Auswirkung; 1,1 – Geringer Zusatznutzen/Auswirkung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotersen für die in diesem Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wird in Tabelle 4-97 aufgelistet. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte werden in Tabelle 4-98 zusammengefasst.

Tabelle 4-97: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|
| **Morbidität** | | |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)*** | | |
| ***NIS-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -5,28 [-8,51; -2,04]<br>p = 0,002<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,506 [0,170; 0,841] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -13,25 [-17,65; -8,85]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,968 [0,603; 1,331] | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***NIS – Muscle Weakness*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -8,59 [-11,92; -5,26]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,879 [0,517; 1,239] | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***NIS – Reflexes*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,19 [-2,32; -0,05]<br>p = 0,040<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,356 [0,008; 0,703] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NIS – Sensation – Index Finger*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,14 [-1,98; -0,31]<br>p = 0,008<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,454 [0,119; 0,787] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,80 [-2,68; -0,93]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,666 [0,311; 1,019] | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***NIS – Sensation – Great Toe*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,08 [-1,88; -0,27]<br>p = 0,009<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,471 [0,121; 0,820] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NIS – Sensation*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,64 [-2,84; -0,45]<br>p = 0,007<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,437 [0,103; 0,771] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,97 [-4,30; -1,63]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,717 [0,360; 1,071] | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***NIS-LL-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,51 [-4,30; -0,72]<br>p = 0,006<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,441 [0,107; 0,775] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,92 [-9,36; -4,47]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,981 [0,615; 1,344] | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|---|
| ***NIS-LL – Muscle Weakness*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,45 [-2,89; -0,01]<br>p = 0,049<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,314 [-0,019; 0,646] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -5,01 [-7,04; -2,98]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,861 [0,500; 1,220] | | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***NIS-LL – Reflexes*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,51 [-0,90; -0,11]<br>p = 0,013<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,467 [0,132; 0,801] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,61 [-1,06; -0,17]<br>p = 0,007<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,538 [0,186; 0,888] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NIS-LL – Sensation*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,08 [-1,88; -0,27]<br>p = 0,009<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,471 [0,121; 0,820] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Responderanalyse NIS-LL-Gesamtwert*** | MID ≤ 2 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,37 [1,38; 4,07]<br>p = 0,002 | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des modified +7 (m+7)*** | | | |
| ***+7-Gesamtwert*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,05 [-1,89; -0,21]<br>p = 0,015<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,435 [0,085; 0,783] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***+7 – Nerve Conduction*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,88 [-1,50; -0,26]<br>p = 0,006<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,510 [0,158; 0,859] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***m+7-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,55 [-6,85; -0,25]<br>p = 0,035<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,361 [0,026; 0,696] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,49 [-10,32; -2,66]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,586 [0,233; 0,937] | | **Geringer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|---|
| ***m+7 – Nerve Conduction*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,53 [-0,99; -0,07]<br>p = 0,025<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,409 [0,060; 0,757] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***m+7 – Heat-Pain Sensation*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,98 [-3,95; 0,00]<br>p = 0,050<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,351 [0,016; 0,685] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,54 [-5,67; -1,42]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,518 [0,166; 0,867] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)*** | | | |
| ***NIS+7-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -5,86 [-9,11; -2,62]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,566 [0,229; 0,902] | | **Geringer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -14,50 [-19,03; -9,96]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 1,040 [0,672; 1,405] | | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***mNIS+7-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -8,69 [-13,49; -3,90]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,579 [0,240; 0,917] | | **Geringer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -19,73 [-26,43; -13,03]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 1,020 [0,653; 1,384] | | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert*** | MID ≤ 4 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,54 [1,07; 2,23]<br>p = 0,021 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,95 [1,12; 3,40]<br>p = 0,019 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 6 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,40 [1,03; 1,92]<br>p = 0,034 | **Geringer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|---|
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,00 [1,25; 3,22]<br>p = 0,004 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 8 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,43 [1,06; 1,93]<br>p = 0,019 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,90 [1,23; 2,94]<br>p = 0,004 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 10 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,85 [1,23; 2,76]<br>p = 0,003 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 15 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,56 [1,12; 2,16]<br>p = 0,008 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 20 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,41 [1,07; 1,86]<br>p = 0,015 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 30 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,28 [1,02; 1,61]<br>p = 0,031 | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert*** | MID ≤ 0 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,83 [1,10; 3,03]<br>p = 0,019 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 2 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,83 [1,18; 2,85]<br>p = 0,007 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,02 [1,13; 3,64]<br>p = 0,018 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 4 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,73 [1,15; 2,60]<br>p = 0,008 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,01 [1,19; 3,40]<br>p = 0,009 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 6 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,52 [1,07; 2,18]<br>p = 0,020 | **Geringer Zusatznutzen** |

| **Endpunkt** [a] | **Inotersen vs. Placebo**<br>**Effektschätzer** [b] **[95% KI], p-Wert** | | **Ausmaß des Zusatznutzen** |
|---|---|---|---|
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,15 [1,31; 3,52]<br>p = 0,002 | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 8 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,47 [1,05; 2,05]<br>p = 0,023 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 2,04 [1,27; 3,28]<br>p = 0,003 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 10 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,34 [1,00; 1,80]<br>p = 0,048 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,90 [1,23; 2,94]<br>p = 0,004 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 15 | Woche 35:<br>RR [95% KI]: 1,38 [1,08; 1,75]<br>p = 0,009 | **Geringer Zusatznutzen** |
| | | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,83 [1,26; 2,65]<br>p = 0,001 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 20 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,72 [1,23; 2,39]<br>p = 0,001 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| | MID ≤ 30 | Woche 66:<br>RR [95% KI]: 1,48 [1,13; 1,95]<br>p = 0,005 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC)*** | | | |
| ***NSC-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,28 [-5,70; -0,86]<br>p = 0,008<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,451 [0,116; 0,785] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,33 [-9,12; -3,55]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,796 [0,437; 1,152] | | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***NSC – Muscle Weakness*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,07 [-4,43; -1,72]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,866 [0,504; 1,224] | | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|
| ***NSC – Sensory-Gesamtwert*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,90 [-3,21; -0,59]<br>p = 0,005<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,459 [0,109; 0,808] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NSC – Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,88 [-2,95; -0,81]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,518 [0,167; 0,868] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NSC – Autonomic-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,03 [-1,90; -0,15]<br>p = 0,022<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,437 [0,102; 0,770] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -1,36 [-2,36; -0,36]<br>p = 0,008<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,445 [0,095; 0,794] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***NSC – Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,91 [-1,61; -0,22]<br>p = 0,010<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,428 [0,094; 0,761] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -0,85 [-1,58; -0,13]<br>p = 0,022<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,363 [0,015; 0,710] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| ***Veränderung der Lebensqualität anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*** | | |
| ***C-SSRS – Gruppenvergleich der Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert*** | RR [95% KI]: 0,38 [0,15; 0,93]<br>p = 0,035 | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)*** | | |
| ***Norfolk QoL-DN-Gesamtwert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,14 [-11,77; -0,52]<br>p = 0,032<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,325 [-0,007; 0,655] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -11,68 [-18,29; -5,06]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,547 [0,194; 0,898] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Norfolk QoL-DN – Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: -3,99 [-7,25; -0,74]<br>p = 0,017<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,349 [0,017; 0,680] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -6,33 [-10,03; -2,62]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,523 [0,171; 0,874] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Norfolk QoL-DN – Symptoms*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,80 [-4,47; -1,13]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,521 [0,168; 0,871] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Norfolk QoL-DN – Activities of Daily Living*** | Woche 66:<br>Differenz LSM [95% KI]: -2,10 [-3,34; -0,85]<br>p = 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,515 [0,163; 0,866] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)*** | | |
| ***SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,59 [1,07; 6,12]<br>p = 0,006<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,543 [0,188; 0,896] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,16 [0,57; 5,76]<br>p = 0,017<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,390 [0,057; 0,721] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 4,93 [2,69; 7,17]<br>p < 0,001<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,786 [0,424; 1,145] | **Geringer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Körperliche Rollenfunktion*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 2,92 [0,12; 5,71]<br>p = 0,041<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,337 [0,006; 0,668] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 4,38 [1,51; 7,26]<br>p = 0,003<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,515 [0,160; 0,867] | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

| Endpunkt [a] | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [b] [95% KI], p-Wert | | Ausmaß des Zusatznutzen |
|---|---|---|---|
| ***SF-36 – Emotionale Rollenfunktion*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 4,60 [1,13; 8,07]<br>p = 0,010<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,412 [0,060; 0,763] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 2,81 [0,53; 5,09]<br>p = 0,016<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,404 [0,071; 0,735] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,08 [0,36; 5,80]<br>p = 0,027<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,363 [0,031; 0,694] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,12 [0,11; 6,14]<br>p = 0,042<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,350 [-0,001; 0,700] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Körperliche Schmerzen*** | Woche 65:<br>Differenz LSM [95% KI]: 3,52 [0,67; 6,37]<br>p = 0,016<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,433 [0,080; 0,785] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***SF-36 – Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert*** | Woche 35:<br>Differenz LSM [95% KI]: 5,37 [1,00; 9,73]<br>p = 0,016<br>Hedges‘ g [95% KI]: 0,404 [0,071; 0,735] | | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |
| ***Responderanalyse SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)*** | MID ≥ 3 | Woche 35:<br>OR [95% KI]: 2,15 [1,00; 4,65]<br>p = 0,051<br>RR [95% KI]: 1,77 [0,97; 3,22]<br>p = 0,061<br>ARD [95% KI]: 14,37% [1,00%; 27,75%]<br>p = 0,049 | **Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** |

a: Es werden ausschließlich Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.

b: Je nach Angabe Differenz LSM, RR, OR oder ARD. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges‘ g [95% KI]. Die hier dargestellten Ergebnisse entstammen der primären Analyse (*Mixed Effects Model with Repeated Measures*, MMRM), die durch verschiedene Sensitivitätsanalysen inklusive der Sensitivitätsanalyse 6 (*Multiple Imputation Assuming Jump to Reference*) untermauert werden.

LSM: *Least Square Mean*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARD: Absolute Risikodifferenz; MID: *Minimal Important Difference*

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte

| Endpunkt | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [95% KI], p-Wert | Auswirkung |
|---|---|---|
| **Sicherheit** | | |
| ***Unerwünschte Ereignisse*** | Placebo: n = 60 (100,0%)<br>Inotersen: n = 111 (99,1%)<br>RR [95% KI]: 0,99 [0,97; 1,01]<br>p = 0,317 | **Keine Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen*** | Placebo: n = 23 (38,3%)<br>Inotersen: n = 87 (77,7%)<br>RR [95% KI]: 2,03 [1,45; 2,84]<br>p < 0,001 | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Schwere unerwünschte Ereignisse*** | Placebo: n = 13 (21,7%)<br>Inotersen: n = 31 (27,7%)<br>RR [95% KI]: 1,28 [0,72; 2,25]<br>p = 0,397 | **Keine Auswirkung** |
| ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*** | Placebo: n = 13 (21,7%)<br>Inotersen: n = 36 (32,1%)<br>RR [95% KI]: 1,48 [0,85; 2,57]<br>p = 0,161 | **Keine Auswirkung** |
| ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 8 (7,1%)<br>RR [95% KI]: 4,29 [0,55; 33,46]<br>p = 0,165 | **Keine Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*** | Placebo: n = 2 (3,3%)<br>Inotersen: n = 16 (14,3%)<br>RR [95% KI]: 4,29 [1,02; 18,02]<br>p = 0,047 | **Nicht-quantifizierbare Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten*** | Placebo: n = 0 (0,0%)<br>Inotersen: n = 5 (4,5%)<br>RR [95% KI]: N/A [N/A; N/A]<br>p = N/A | **Keine Auswirkung** |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und mit der Studienmedikation in Verbindung stehen*** | Placebo: n = 0 (0,0%)<br>Inotersen: n = 1 (0,9%)<br>RR [95% KI]: N/A [N/A; N/A]<br>p = N/A | **Keine Auswirkung** |
| ***Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (AESI)*** | Placebo: n = 12 (20,0%)<br>Inotersen: n = 23 (20,5%)<br>RR [95% KI]: 1,03 [0,55; 1,92]<br>p = 0,934 | **Keine Auswirkung** |

| Endpunkt | Inotersen vs. Placebo<br>Effektschätzer [95% KI], p-Wert | Auswirkung |
|---|---|---|
| ***Thrombozytopenie (AESI)*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 27 (24,1%)<br>RR [95% KI]: 14,46 [2,01; 103,84]<br>p = 0,008 | **Erhebliche Auswirkung** |
| ***Beeinträchtigung der Niere (AESI)*** | Placebo: n = 6 (10,0%)<br>Inotersen: n = 23 (20,5%)<br>RR [95% KI]: 2,05 [0,88; 4,77]<br>p = 0,094 | **Keine Auswirkung** |
| ***Abnorme Koagulation (OAEI)*** | Placebo: n = 0 (0,0%)<br>Inotersen: n = 0 (0,0%)<br>ARD [95% KI]: N/A [N/A; N/A] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Abnorme Leberfunktion (OAEI)*** | Placebo: n = 4 (6,7%)<br>Inotersen: n = 14 (12,5%)<br>ARD [95% KI]: 5,8 [-3,0; 14,6] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (OAEI)*** | Placebo: n = 7 (11,7%)<br>Inotersen: n = 57 (50,9%)<br>ARD [95% KI]: 39,2 [26,9; 51,5] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Grippeähnliche Symptome (OAEI)*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 18 (16,1%)<br>ARD [95% KI]: 14,4 [6,9; 21,9] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Erkrankungen des zentralen Nervensystems (OAEI)*** | Placebo: n = 32 (53,3%)<br>Inotersen: n = 66 (58,9%)<br>ARD [95% KI]: 5,6 [-10,0; 21,2] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Hämorrhagie (OAEI)*** | Placebo: n = 20 (33,3%)<br>Inotersen: n = 40 (35,7%)<br>ARD [95% KI]: 2,4 [-12,5; 17,2] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Mögliche Komplementaktivierung (OAEI)*** | Placebo: n = 16 (26,7%)<br>Inotersen: n = 32 (28,6%)<br>ARD [95% KI]: 1,9 [-12,1; 15,9] | **Ergänzend dargestellt** |
| ***Reduziertes Thyroxin (OAEI)*** | Placebo: n = 1 (1,7%)<br>Inotersen: n = 3 (2,7%)<br>ARD [95% KI]: 1,0 [-3,4; 5,4] | **Ergänzend dargestellt** |

RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; N/A: *Not Applicable*; ARD: Absolute Risikodifferenz; AESI: *Adverse Event of Special Interest*; OAEI: *Other Adverse Event of Interest*

**Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens**

Für die Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 zeigt sich ein Vorteil von Inotersen gegenüber Placebo. Der medizinische Zusatznutzen von Inotersen basiert auf den signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte in den Dimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für die Dimension Morbidität konnte für die patientenrelevanten Endpunkte zur Veränderung der polyneuropathischen Symptome insgesamt für 4 der 5 in der Studie NEURO-TTR verwendeten Instrumente ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Inotersen-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Gemäß § 5 Absatz 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV sowie insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Dementsprechend wird für den NIS-LL-Gesamtwert in der Responderanalyse mit einer MID von ≤ 2 und für den mNIS+7-Gesamtwert für die Responderanalyse mit einer MID von ≤ 6 ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt. Bestätigt wird dieser erhebliche klinisch relevante Vorteil einer Behandlung mit Inotersen durch die gezeigten beträchtlichen Zusatznutzen zu Woche 66 in den Responderanalysen des NIS+7- und des mNIS+7-Gesamtwertes für verschiedene Schwellenwerte (≤ 2 – ≤ 30). Des Weiteren zeigt sich, beurteilt anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz, ein beträchtlicher Zusatznutzen zu Woche 66 für den NIS-Gesamtwert, die NIS-Domäne „*Muscle Weakness*", den NIS-LL-Gesamtwert, den NIS+7-Gesamtwert, den mNIS+7-Gesamtwert und die NSC-Domäne „*Muscle Weakness*". Außerdem wird ein geringer Zusatznutzen zu Woche 66 in einzelnen NIS-Domänen, der NIS-LL-Domäne „*Muscle Weakness*", dem m+7-Gesamtwert und dem NSC-Gesamtwert festgestellt.

Für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die Veränderung der Lebensqualität sowohl anhand des C-SSRS-Fragebogens als auch anhand der SF-36-Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit" eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bei der Behandlung mit Inotersen für Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 festgestellt, welche als geringer Zusatznutzen eingestuft wird. Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in den Gesamtwerten und in einzelnen Domänen des Norfolk QoL-DN-Fragebogens sowie des SF-36-Fragebogens und somit ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Inotersen wird als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 bewertet. Insgesamt konnte für die meisten Sicherheitsendpunkte keine Auswirkung durch die Therapie mit Inotersen festgestellt werden. Bei der Betrachtung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich eine nicht-quantifizierbare Auswirkung bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten. Dabei waren für Therapieabbrüche auch unerwünschte Ereignisse verantwortlich, die mit dem natürlichen Verlauf einer hATTR-PN in Verbindung stehen. Aufgrund dieser Tatsache und weil diese Ereignisse teilweise auch von leichter und moderater Natur waren, werden unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führten, als insgesamt nichtschwerwiegende Nebenwirkungen eingeordnet. Des Weiteren wird neben den für die systemische Applikation von ASOs bekannten, als Unverträglichkeiten eingeordneten Ereignissen „Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle" (OAEI) und „Grippeähnliche Symptome" (OAEI) als wesentlicher Sicherheitsaspekt das Auftreten von Thrombozytopenien festgestellt, für das

entsprechende AESI „Thrombozytopenie“ wird eine erhebliche Auswirkung identifiziert. Wie bei den oben erwähnten OAEIs wurden die meisten dieser Ereignisse jedoch als leicht oder moderat eingestuft, nur zwei Patienten der Inotersen-Gruppe hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer Thrombozytopenie. Ein weiterer Patient verstarb aufgrund einer Thrombozytopenie an einer Hirnblutung, jedoch vor Einführung eines strikteren Monitoring-Programms. Für die Mortalität, die im Rahmen der Sicherheit erhoben wurde, liegen zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Insgesamt weist Inotersen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die zentralen Sicherheitsaspekte einer Thrombozytopenie sowie einer Glomerulonephritis sind im Wesentlichen reversibel [7] und können durch die Implementierung des von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans [8, 9] kontrolliert werden.

In der Gesamtschau handelt es sich bei Inotersen um ein wirksames Arzneimittel, das klinisch relevante Verbesserungen auf Ebene patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Morbidität mit erheblichem Zusatznutzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit geringem Zusatznutzen zeigt. Darüber hinaus weist Inotersen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die Ergebnisse aus der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE unterstreichen die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Inotersen. In Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der seltenen systemischen und tödlich verlaufenden hATTR-PN begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung. Insgesamt ist so schon zu dem jetzigen Zeitpunkt eine sichere Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Inotersen (Tegsedi®) im Anwendungsgebiet hATTR-PN möglich, die positiven Effekte des zu bewertenden Arzneimittels bei der Behandlung von Patienten mit dieser systemischen und tödlich verlaufenden Erkrankung überwiegen deutlich. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Inotersen (Tegsedi®) für Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 insgesamt als **erheblicher Zusatznutzen** bewertet.

### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2 | Erheblich |

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen dargestellt.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht angezeigt.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[14], Molenberghs 2010[15]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[16]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[17]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die*

[14] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[15] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[16] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[17] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

*verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht angezeigt.

## 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Folgende Studien wurden in dem hier vorliegenden Dossier dargestellt:

Tabelle 4-100: Liste der dargestellten Studien

| Bezeichnung | Studienberichte | Studienregistereinträge | Publikationen |
|---|---|---|---|
| NEURO-TTR (ISIS 420915-CS2) | [43] | [38-42] | [7] |
| NEURO-TTR OLE (ISIS 420915-CS3) | [46] | [47-51] | Nicht zutreffend. |

## 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/anx_142402_de.pdf.
2. Coutinho P, da Silva AM, Lima JL, Barbosa AR (1980): Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. Amyloid and Amyloidosis:88-98.
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet Journal of Rare Diseases; 8(1):31.
4. Escolano-Lozano F, Barreiros AP, Birklein F, Geber C (2018): Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): Parameters for early diagnosis. Brain and behavior; 8(1):e00889.
5. Gertz M (2017): Hereditary ATTR amyloidosis: Burden of illness and diagnostic challenges. The American Journal of Managed Care; 23(7 Suppl):S107-S12.

6. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. (2018): Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. Journal of community genetics; 9(1):93-9.
7. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. (2018): Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. New England Journal of Medicine; 379(1):22-31.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Tegsedi. [Zugriff: 07.08.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004782/WC500253277.pdf.
9. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2018): EU Risk Management Plan For Tegsedi (Inotersen). [VERTRAULICH].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.
11. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. (2017): Assessing mNIS+7Ionis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. Muscle Nerve; 56(5):901-11.
12. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al. (2014): Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Journal of the peripheral nervous system : JPNS; 19(2):104-14.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025_Tafamidis%20Meglumin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
14. Dyck P, Hughes R, O'Brien P (2005): Quantitating Overall Neuropathic Symptoms, Impairments, and Outcomes. In: Dyck P, Thomas P: Peripheral Neuropathy Fourth Addition. Elsevier Sciences; 1031-51.
15. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ, O'Brien PC, et al. (1991): The Rochester Diabetic Neurology Study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. Neurology; 41:799-807.
16. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al. (2014): Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. Journal of the neurological sciences; 344(1-2):121-8.
17. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2016): Modified NIS+7 Quality Manual [VERTRAULICH].
18. Bril V (1999): NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. European neurology; 41 Suppl 1:8-13.
19. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR (2017): Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve; 55(3):323-32.
20. Peripheral Nerve Society (1995): Diabetic Polyneuropathy Clinical Trials: Consensus in Controlled Report of the Peripheral Nerve Society. Annals of Neurology; 38:478-82.

21. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. (2013): Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. Jama; 310(24):2658-67.
22. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Current Opinion in Neurology; 29(Suppl 1):S14–S26.
23. Suhr O, Danielsson Å, Rydh A, Nyhlin N, Hietala SO, Steen L (1996): Impact of gastrointestinal dysfunction on survival after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Digestive Diseases and Sciences; 41(10):1909-14.
24. Xiong Q, Lu B, Ye H, Wu X, Zhang T, Li Y (2015): The Diagnostic Value of Neuropathy Symptom and Change Score, Neuropathy Impairment Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument for Diabetic Peripheral Neuropathy. European neurology; 74(5-6):323-7.
25. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. (2011): The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. The American journal of psychiatry; 168(12):1266-77.
26. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al. (2005): The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes technology & therapeutics; 7(3):497-508.
27. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI (2008): German-translated Norfolk quality of life (QOL-DN) identifies the same factors as the English version of the tool and discriminates different levels of neuropathy severity. Journal of diabetes science and technology; 2(6):1075-86.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Siltuximab. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Teduglutid. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-633/2014-12-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Teduglutid.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dasabuvir [Zugriff: 06.06.2018]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Dasabuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-757/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dasabuvir.pdf.
33. Maruish ME, (Ed.) (2011): Determining Important Differences in Scores. In: User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed). Lincoln (RI): QualityMetric Incorporated; 169-77.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 24.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 02.01.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
36. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. (2016): Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Current Opinion in Neurology; 29(Suppl 1):S3-S13.
37. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. The Lancet Neurology; 10(12):1086-97.
38. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2013): ISIS 420915-CS2 - Efficacy and Safety of Inotersen in Familial Amyloid Polyneuropathy - ClinicalTrials.gov (NCT01737398). [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737398
39. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2013): ISIS420915-CS2 - A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy - EU-CTR (2012-001831-30). [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001831-30
40. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2012): ISIS 420915-CS2 - A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients With Familial Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTR Study) - WHO-ICTRP (NCT01737398). Stand des Eintrags: 25 June 2018. [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01737398
41. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2012): ISIS420915-CS2 - A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy - ISIS 420915-CS2 - WHO-ICTRP (EUCTR2012-001831-30-GB). Stand des Eintrags: 13 June 2016. [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001831-30
42. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2013): A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy - PharmNet.Bund (2012-001831-30). [Zugriff:

13.07.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
43. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS420915 (Inotersen) Clinical Study Report. A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTR Study). [VERTRAULICH].
44. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS (2015): Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart failure reviews; 20(2):163-78.
45. Bortz J, Schuster C (2010): Hypothesentests. In: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (7 Auflage). Springer-Verlag; 97-116.
46. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS420915 (Inotersen) Interim Clinical Study Report. An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP). [VERTRAULICH].
47. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2014): ISIS 420915-CS3 - Open-Label Extension Assessing Long Term Safety and Efficacy of IONIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) - ClinicalTrials.gov (NCT02175004). [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175004
48. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2014): ISIS420915-CS3 - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) - EU-CTR (2013-004561-13). [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004561-13
49. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2014): ISIS 420915-CS3 - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients With Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) - WHO-ICTRP (NCT02175004). Stand des Eintrags: 18 June 2018. [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02175004
50. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2014): ISIS420915-CS3 - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) - ISIS 420915-CS3 - WHO-ICTRP (EUCTR2013-004561-13-PT). Stand des Eintrags: 7 May 2018. [Zugriff: 13.07.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004561-13
51. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2015): An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) - PharmNet.Bund (2013-004561-13). [Zugriff: 13.07.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
52. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association; 94(4):451-5.

## Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):*

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 | |
| **Zeitsegment** | 1980 to 2010 week 50 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

## Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-101 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE –Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 12.07.2018 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2018 July 11 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [52] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp inotersen/ | 20 |
| 2 | Tegsedi.mp. | 0 |
| 3 | inotersen*.mp. | 20 |
| 4 | inotersen sodium.mp. | 0 |
| 5 | ISIS-420915.mp. | 2 |
| 6 | IONIS-420915.mp. | 0 |
| 7 | ISIS-TTR*.mp. | 21 |
| 8 | IONIS-TTR*.mp. | 10 |
| 9 | ISIS-GSK1*.mp. | 0 |
| 10 | GSK-299872*.mp. | 0 |
| 11 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 | 49 |
| 12 | random*.tw. | 1.318.552 |
| 13 | placebo*.mp. | 422.728 |
| 14 | double-blind*.tw. | 190.885 |
| 15 | #12 or #13 or #14 | 1.567.186 |
| 16 | #11 and #15 | 19 |

Die Suche in EMBASE ergab 19 Treffer. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-3 aufgeführten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-102 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 1 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 11, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 11, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 11, 2018 | |
| **Datum der Suche** | 12.07.2018 | |
| **Zeitsegment** | 1946 to 2018 July 11 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [52] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Tegsedi.mp. | 0 |
| 2 | inotersen*.mp. | 1 |
| 3 | inotersen sodium.mp. | 0 |
| 4 | ISIS-420915.mp. | 1 |
| 5 | IONIS-420915.mp. | 0 |
| 6 | ISIS-TTR*.mp. | 4 |
| 7 | IONIS-TTR*.mp. | 5 |
| 8 | ISIS-GSK1*.mp. | 0 |
| 9 | GSK-299872*.mp. | 0 |
| 10 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 | 10 |
| 11 | randomized controlled trial.pt. | 463.813 |
| 12 | randomized.mp. | 745.835 |
| 13 | placebo.mp. | 196.227 |
| 14 | #11 or #12 or #13 | 804.496 |
| 15 | #10 and #14 | 3 |

Die Suche in MEDLINE ergab 3 Treffer. Davon entsprach 1 Treffer [7], der der pivotalen Studie NEURO-TTR zugeordnet werden kann, den in Tabelle 4-3 aufgeführten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Database | |
| **Suchoberfläche** | The Cochrane Library | |
| **Datum der Suche** | 12.07.2018 | |
| **Zeitsegment** | Keine Einschränkung | |
| **Suchfilter** | Keine Suchfilter | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Tegsedi | 0 |
| 2 | inotersen* | 6 |
| 3 | inotersen sodium | 0 |
| 4 | ISIS-420915 | 2 |
| 5 | IONIS-420915 | 0 |
| 6 | ISIS-TTR* | 7 |
| 7 | IONIS-TTR* | 2 |
| 8 | ISIS-GSK1* | 0 |
| 9 | GSK-299872* | 0 |
| 10 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 | 15 |
| 11 | Einschränkung: Trials | 14 |

Die Suche in der Cochrane Library ergab 15 Treffer, von denen 14 Treffer unter Trials gelistet waren. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-3 aufgeführten Einschlusskriterien.

### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

## Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:*

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 |
| **Suchstrategie** | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| **Treffer** | 23 |

## Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-104 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov (Expert Search) |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 13.07.2018 |
| **Suchstrategie** | Tegsedi OR inotersen OR inotersena OR "inotersen sodium" OR ISIS-420915 OR ISIS420915 OR "ISIS 420915" OR IONIS-420915 OR IONIS420915 OR "IONIS 420915" OR ISIS-TTRRx OR ISISTTRRx OR "ISIS TTRRx" OR IONIS-TTRRx OR IONISTTRRx OR "IONIS TTRRx" OR ISIS-GSK1Rx OR ISISGSK1Rx OR "ISIS GSK1Rx" OR GSK-299872 OR GSK299872 OR "GSK 299872" OR GSK-2998728 OR GSK2998728 OR "GSK 2998728" |
| **Treffer** | 5 |

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 5 Treffer (Tabelle 4-104). Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie NEURO-TTR (NCT01737398), die im Abschnitt 4.3.1 beschrieben wird. Die übrigen 4 Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-105 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in dem *EU Clinical Trials Register* – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU Clinical Trials Register (EU-CTR) |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| **Datum der Suche** | 13.07.2018 |
| **Suchstrategie** | Tegsedi OR inotersen OR inotersena OR "inotersen sodium" OR ISIS-420915 OR ISIS420915 OR "ISIS 420915" OR IONIS-420915 OR IONIS420915 OR "IONIS 420915" OR ISIS-TTRRx OR ISISTTRRx OR "ISIS TTRRx" OR IONIS-TTRRx OR IONISTTRRx OR "IONIS TTRRx" OR ISIS-GSK1Rx OR ISISGSK1Rx OR "ISIS GSK1Rx" OR GSK-299872 OR GSK299872 OR "GSK 299872" OR GSK-2998728 OR GSK2998728 OR "GSK 2998728" |
| **Treffer** | 3 |

Die Suche in dem *EU Clinical Trials Register* ergab 3 Treffer (Tabelle 4-105). Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie NEURO-TTR (*EudraCT Number* 2012-001831-30), die im Abschnitt 4.3.1 beschrieben wird. Die übrigen 2 Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-106 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 13.07.2018 |
| **Suchstrategie** | Tegsedi OR inotersen OR inotersena OR inotersen sodium OR ISIS-420915 OR ISIS420915 OR ISIS 420915 OR IONIS-420915 OR IONIS420915 OR IONIS 420915 OR ISIS-TTRRx OR ISISTTRRx OR ISIS TTRRx OR IONIS-TTRRx OR IONISTTRRx OR IONIS TTRRx OR ISIS-GSK1Rx OR ISISGSK1Rx OR ISIS GSK1Rx OR GSK-299872 OR GSK299872 OR GSK 299872 OR GSK-2998728 OR GSK2998728 OR GSK 2998728 |
| **Treffer** | 17 Treffer zu 8 Studien |

Die Suche mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* ergab 17 Treffer zu 8 Studien (Tabelle 4-106). Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie NEURO-TTR (NCT01737398, EUCTR2012-001831-30-GB), die im Abschnitt 4.3.1 beschrieben wird. Die übrigen Treffer zu 6 Studien erfüllen nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-107 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in PharmNet.Bund – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | PharmNet.Bund |
| **Internetadresse** | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html |
| **Datum der Suche** | 13.07.2018 |
| **Suchstrategie** | inotersen [Active substance] OR inotersen [Textfelder] OR ISIS-420915 [Active substance] OR ISIS-420915 [Textfelder] OR ISIS420915 [Active substance] OR ISIS420915 [Textfelder] OR "ISIS 420915" [Active substance] OR "ISIS 420915" [Textfelder] |
| **Treffer** | 2 |

Die Suche in PharmNet.Bund ergab 2 Treffer (Tabelle 4-107). Die Suche nach anderen Produktnamen und deren Variationen (Tegsedi, inotersena, inotersen sodium, IONIS-420915, ISIS-TTRRx, IONIS-TTRRx, ISIS-GSK1Rx, GSK-299872, GSK-2998728) ergab keine zusätzlichen Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie NEURO-TTR (2012-001831-30 ), die im Abschnitt 4.3.1 beschrieben wird. Der übrige Treffer erfüllt nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

### Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

## Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der bibliographischen Literaturrecherche wurden keine Treffer über im Volltext gesichtete Dokumente ausgeschlossen.

### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

## Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-108 (Anhang): Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien

| Nr. | Titel | Registernummer | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| ***clinicaltrials.gov*** | | | |
| 1 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2018): ATTR Expanded Access Program (EAP) by Ionis [ISIS 420915-CS5]. | NCT03400098 | A4 |
| 2 | Brigham and Women's Hospital (2016): The Effect of an Antisense Oligonucleotide to Lower Transthyretin (TTR) Levels on the Progression of -Wild-type TTR Involving the Heart [2015-P001574]. | NCT02627820 | A1 |
| 3 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): Open-Label Extension Assessing Long Term Safety and Efficacy of IONIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) [ISIS 420915-CS3]. | NCT02175004 | A4 |
| 4 | The Cleveland Clinic (2018): Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis [17-1301]. | NCT03431896 | A4 |
| ***EU Clinical Trials Register (EU-CTR)*** | | | |
| 5 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2018): A Non-Interventional Study to Monitor the Survival Status of Patients that Discontinued from ISIS 420915-CS2 or ISIS 420915-CS3 [ISIS420915-CS4]. | 2017-005115-13 | A2 |
| 6 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) [ISIS420915-CS3]. | 2013-004561-13 | A4 |
| ***WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)*** | | | |
| 7 | Ionis Pharmaceuticals, Inc (2014): An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) - ISIS 420915-CS3 [ISIS 420915-CS3]. | EUCTR2013-004561-13-PT | A4 |
| 8 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients With Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) [ISIS 420915-CS3]. | NCT02175004 | A4 |
| 9 | Brigham and Women's Hospital (2015): An 18 Month Open Label Study Of The Tolerability And Efficacy Of An Antisense Oligonucleotide In Patients With Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (Senile Systemic Amyloidosis) [2015-P001574]. | NCT02627820 | A1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2018): Expanded Access Program for Inotersen (ISIS 420915) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) [ISIS 420915-CS5]. | NCT03400098 | A4 |
| 11 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2018): A Non-Interventional Study to Monitor the Survival Status of Patients that Discontinued from ISIS 420915-CS2 or ISIS 420915-CS3 [ISIS420915-CS4]. | EUCTR2017-005115-13-PT | A2 |
| 12 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2018): A Non-Interventional Study to Monitor the Survival Status of Patients that Discontinued from ISIS 420915-CS2 or ISIS 420915-CS3 [ISIS420915-CS4]. | EUCTR2017-005115-13-ES | A2 |
| ***PharmNet.Bund*** | | | |
| 13 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2015): An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) [ISIS420915-CS3]. | 2013-004561-13 | A4 |

Ausschlussgründe wie in Tabelle 4-4 definiert:

A1: Patientenpopulation keine erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN

A2: Prüfintervention nicht Inotersen

A3: Keine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte

A4: Keine randomisierte und kontrollierte Studie; Behandlungsdauer in der Studie von weniger als 24 Wochen

A5: Keine Volltextpublikation; Publikationstyp ist Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag, Survey, Review-Artikel, Editorial, Comment, Erratum, Note, News; Publikation liegt nicht in deutscher oder englischer Sprache vor

A6: Zusätzliche Publikation einer bereits eingeschlossenen Studie ohne weitere relevante Informationen

### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

## Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEURO-TTR

| Item [a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Das **primäre Ziel** der Studie war es, die Wirksamkeit von Inotersen im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von 65 Wochen in Bezug auf die Veränderung des *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) und des Gesamtwertes des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens in Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) mit Polyneuropathie (hATTR-PN) zu bewerten.<br>**Sekundäre, tertiäre und explorative Ziele** dieser Studie zielten auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Inotersen im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von 65 Wochen ab auf Basis folgender Messinstrumente:<br>- Einzelne Domänen des Norfolk QoL-DN, auch in verschiedenen Teilpopulationen,<br>- modifizierter *Body Mass Index* (mBMI) und *Body Mass Index* (BMI),<br>- *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und *modified* +7 (m+7),<br>- *Neuropathy Impairment Score +7 (*mNIS+7),<br>- Echokardiogramm-Untersuchungen,<br>- Verschiedene Untersuchungen zu Pharmakodynamik und Pharmakokinetik,<br>- *Short Form (36) Health Survey* (SF-36),<br>- Einzelne Domänen des NIS, m+7 und +7.<br>Außerdem sollte die **Sicherheit und Verträglichkeit** von Inotersen bewertet werden. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Doppelt verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase II/III-Studie.<br>Einer bis zu 6 Wochen dauernden Phase des Screenings und der Erhebung der Basiswerte folgte die Behandlungsphase von 65 Wochen. In Woche 66 wurde die Wirksamkeit nach Ende der Behandlung gemessen (*End of Treatment*, EOT). Danach konnten Probanden in die NEURO-TTR *Open Label Extension*-Studie (NEURO-TTR OLE, CS3) wechseln oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. Probanden in der Nachbeobachtungsphase hatten ihre letzte Visite in Woche 91. |

| | | |
|---|---|---|
| | | Das Zuteilungsverhältnis lag bei 2:1 (Inotersen:Placebo). Von 173 Probanden wurden 113 Probanden auf die Behandlung mit Inotersen und 60 Probanden auf die Behandlung mit Placebo verteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach (a) einer vorherigen Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal vs. keiner derartigen Behandlung, (b) Krankheitsstadium 1 vs. 2 und (c) einer Val30Met-Mutation des TTR-Gens vs. Nicht-Val30Met-Mutationen. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 21.09.2012 hat 9 Amendments, wobei die Anzahl der Amendments in Deutschland (ursprüngliches Studienprotokoll vom 19.04.2013) und Argentinien aufgrund des Zeitpunkts der initialen regulatorischen Einreichung geringer ausfällt.<br>Folgende Amendments wurden implementiert:<br>- USA, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Italien, Brasilien, Neuseeland, Spanien:<br>• Amendment 1 vom 14.12.2012<br>• Amendment 2 vom 05.03.2013<br>• Amendment 3 vom 09.12.2013<br>• Amendment 4 vom 12.06.2014<br>• Amendment 5 vom 09.01.2015<br>• Amendment 6 vom 29.04.2015<br>• Amendment 7 vom 16.11.2015<br>• Amendment 8 vom 07.03.2016<br>• Amendment 9 vom 13.05.2016<br>- Deutschland:<br>• Amendment 1 vom 12.12.2013<br>• Amendment 2 vom 23.06.2014<br>• Amendment 3 vom 30.01.2015<br>• Amendment 4 vom 15.05.2015<br>• Amendment 5 vom 01.12.2015<br>• Amendment 6 vom 18.03.2016<br>• Amendment 7 vom 02.06.2016<br>- Portugal:<br>• Amendment 1 vom 12.02.2013<br>• Amendment 2 vom 07.03.2013<br>• Amendment 3 vom 13.12.2013<br>• Amendment 4 vom 03.09.2014<br>• Amendment 5 vom 13.01.2015<br>• Amendment 6 vom 14.05.2015<br>• Amendment 7 vom 30.11.2015<br>• Amendment 8 vom 16.03.2016<br>• Amendment 9 vom 31.05.2016<br>- Argentinien:<br>• Amendment 4 vom 20.11.2014<br>• Amendment 5 vom 07.05.2015<br>• Amendment 6 vom 02.12.2015<br>• Amendment 7 vom 17.03.2016<br>• Amendment 8 vom 03.06.2016<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 1:**<br>- Aktualisierung des Stoppkriteriums für *QT Interval Corrected for Heart Rate* (QTc) zur Ergänzung der Anforderung, dass Probanden die Behandlung dauerhaft unterbrechen müssen im Falle eines Anstiegs des *QT Interval Corrected for Heart Rate* berechnet auf Basis der Formel nach Frederica (QTcF) von > 60 msec im Vergleich |

| | | |
|---|---|---|
| | | zum Basiswert<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 2:**<br>- Änderungen der Studienziele und Endpunkte:<br>• Verschiebung des Norfolk QoL-DN-Fragebogens von einem wesentlichen sekundären Endpunkt zu einem co-primären Endpunkt zusammen mit dem mNIS+7. Die beiden co-primären Endpunkte wurden auf Basis einer Rangstrategie getestet, dabei wurde der mNIS+7 zuerst getestet, der Norfolk QoL-DN-Fragebogen wurde als zweiter Endpunkt getestet.<br>• Ergänzung des Wertes für die Domäne „*Symptoms*“ des Norfolk QoL-DN-Fragebogens als sekundärer Endpunkt für Probanden im Krankheitsstadium 1 und für die Domäne „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*“ des Norfolk QoL-DN-Fragebogens als sekundärer Endpunkt für Probanden im Krankheitsstadium 2<br>• Ergänzung des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC) als explorativen Endpunkt<br>- Änderung der Neuberechnung der Fallzahlplanung von einer unverblindeten zu einer verblindeten Berechnung<br>- Anforderung, dass der Auswerter des NIS isoliert war von den generellen Studienprozeduren und den unerwünschten Ereignissen des Probanden. Außerdem wurde für jeden einzelnen Probanden jegliche Anstrengung unternommen, um sicherzustellen, dass derselbe NIS-Auswerter alle NIS-Erhebungen während der gesamten Studie durchführt.<br>- Ergänzung, dass das Ausschlusskriterium bezüglich des QTc bei Probanden mit einem Linksschenkelblock oder einem Herzschrittmacher bei einem QTcF-Wert von > 500 msec (anstatt > 470 msec) beim Screening liegt. Ergänzung des Stoppkriteriums für diese Probanden, dass bei einem QTcF-Wert von > 550 msec (anstatt > 500 msec) liegt.<br>- Wegfall der Option, dass das Studienprotokoll aufgrund der Ergebnisse der TTR-Zwischenauswertung modifiziert werden kann. Diese Zwischenauswertung endete in einer Entscheidung, ob die Studie wie geplant weitergeführt werden oder gestoppt werden sollte.<br>- Ergänzung von Doxycyclin und Tauroursodeoxycholic-Säure (TUCA) auf der Liste der unerlaubten begleitenden Therapien<br>- Verschiebung der Erhebung des Basiswertes für den SF-36 auf den ersten Studientag vor der ersten Dosierung<br>- Klarstellung, dass der Norfolk QoL-DN-Fragebogen während einer Visite als erstes erhoben werden musste. Zusätzlich musste für den Norfolk QoL-DN-Fragebogen die Erhebung des Basiswertes und die Erhebung am Ende der Behandlungsphase am gleichen Tag wie die des mNIS+7, jedoch zeitlich an diesen Tagen jeweils vor der Erhebung des mNIS+7 durchgeführt werden.<br>- Ergänzung, dass die TTR-Genotypisierung und die Amyloid-Biopsie für das Screening und die Erhebung des Basiswertes bis zu 10 (anstatt 4) Wochen vor dem ersten Studientag durchgeführt werden konnten. Alle anderen Erhebungen für das Screening und den Basiswert mussten weiterhin innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Studientag erhoben werden.<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 3:**<br>- Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien, darunter (a) eine Vergrößerung des Bereich fürs den NIS-Wert von > 15 und < 85 auf ≥ |

| | | |
|---|---|---|
| | | 10 und ≤ 100, (b) eine Anhebung der Altersgrenze von 75 auf 82 Jahre, (c) eine Anhebung des Ausschlusskriteriums für die Thrombozytenzahl von < $100 \times 10^9$/L auf < $125 \times 10^9$/L, (d) eine Ergänzung der Entscheidungsfreiheit des medizinischen Monitors bei Probanden mit Werten für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) außerhalb des Normbereichs, (e) eine Definition des Kriteriums für einen Schenkelblock als QRS von ≥ 120 msec, (f) Möglichkeit, Probanden mit einer Vorbehandlung mit Oligonukleotiden oder einer *Small Interfering* Ribonukleinsäure einzuschließen, wenn diese Vorbehandlung nicht innerhalb von 6 Monaten des Screenings war.<br>- Verlängerung der Zeit, innerhalb der das Screening und die Erhebung der Basiswerte durchgeführt werden musste, von 4 auf 6 Wochen. Möglichkeit, die Basiswerte für das Elektroretinogramm und Augenuntersuchungen bis zu einer Woche nach dem ersten Studientag durchzuführen.<br>- Bei dem Stoppkriterium für QTc wurde für Probanden mit einem Schenkelblock der Wert von < 550 msec auf < 530 msec herabgesetzt. Der Wert musste innerhalb von 24 Stunden bestätigt werden.<br>- Neue Überwachungsregel für die Thrombozytenzahl in Probanden mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl von 30% oder mehr im Vergleich zum Basiswert und einer absoluten Thrombozytenzahl von 100.000/mm³ oder weniger. In diesen Probanden war eine häufigere Überwachung der Thrombozytenzahl erforderlich. Die Frequenz dieser Überwachung und die Durchführung weiterer Labortests wurde durch den Prüfarzt in Absprache mit dem medizinischen Monitor bestimmt.<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 4:**<br>- Entfernung des Ausschlusskriteriums bezüglich des QTc<br>- Änderung des Stoppkriteriums für die QTc-Verlängerung, um eine klinische Interpretation der Veränderung bei einzelnen Probanden sowie die Implementierung einer engeren Überwachung vor einer dauerhaften Unterbrechung der Studienmedikation zu ermöglichen<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 5:**<br>- Hinzufügen des *Global Longitudinal Strain* (GLS) anhand eines Echokardiogramms als Endpunkt in Probanden der ECHO-Subgruppe CM-ECHO-Gruppe (siehe Item 6a)<br>- Änderung der Definition des Analysesets für Echokardiogramm-basierte ECHO-Endpunkte, um die CM-ECHO-Gruppe einzuschließen (siehe Item 6a)<br>- Änderung des Einschlusskriteriums 1a (Erhöhung des maximalen erlaubten NIS-Wertes von 100 auf 130) und Wegfall des Kriteriums 1b (Fähigkeit, ohne Hilfe oder mit Hilfe von nicht mehr als einem Gehstock oder einer Krücke zu gehen)<br>- Überwachungsregeln für die Nierenfunktion wurden dahingehend verändert, dass zusätzliche Überwachungen für alle Probanden empfohlen wurden, deren Kreatinin-Clearance unterhalb des Wertes von 60 mL/min/1,73 m² fielen (anstatt einer Erhöhung des Serumkreatinin-Wertes von ≥ 0,3 mg/dL im Vergleich zum Basiswert oder einer Verringerung des nach der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]-Formel berechneten Kreatinin-Clearance von ≥ 25% im Vergleich zum Basiswert).<br>- Stoppkriterien für die Nierenfunktion wurden dahingehend verändert, dass klargestellt wurde, dass im Fall einer geschätzten Kreatinin-Clearance berechnet nach der CKD-EPI-Formel von < 30 mL/min/1,73 m² oder einer Verringerung von ≥ 50% im Vergleich |

| | | |
|---|---|---|
| | | zum Basiswert ein Wert für Serumkreatinin sowie eine 24-Stunden-Urinprobe zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance erhoben werden musste. Außerdem wurde ergänzt, dass es die Möglichkeit gab, eine klinische Bewertung vorzunehmen und einen Nierenspezialisten zu konsultieren, um eine dauerhafte Unterbrechung eines Probanden zu vermeiden, der eine offensichtliche alternative Erklärung für die beobachteten Veränderungen der Nierenfunktion hat.<br>- Änderung der okularen Überwachungsregeln, so dass Veränderungen bei Elektroretinogramm-Befunden, die mit einem Vitamin A-Mangel konsistent sind, eine häufigere Überwachung nach sich ziehen. Änderung der okularen Stoppkriterien, um ein Kriterium für Veränderungen vom Basiswert bei bestimmten körperlichen Anzeichen bei Augenuntersuchungen aufzunehmen<br>- Wegfall der zweiten Zwischenauswertung zur Neuberechnung der Fallzahl<br>- Wegfall von systemischen Steroiden als unerlaubte begleitende Medikation<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 6:**<br>- Ausschlusskriterien bezüglich der Niere wurden enger gefasst, so dass Probanden mit einem positiven Test (mehr als Spuren) für Protein auf Urinteststreifen (anstatt 2 von 3 aufeinanderfolgenden positiven Tests) sowie Probanden mit einem *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)-Wert von < 60 mL/min/1,73 m² (anstatt < 45 mL/min/1,73 m²) beim Screening ausgeschlossen wurden.<br>- Die Überwachungsregeln bezüglich der Nierenfunktion wurden derart geändert, dass spezifische Kriterien für einen Test auf eine erhöhte Nierenfunktion während der Studie und spezifische Instruktionen für weitere Tests und deren Durchführung aufgenommen wurden.<br>- Stoppkriterien bezüglich der Nierenfunktion wurden derart geändert, dass spezifische Kriterien für eine dauerhafte Unterbrechung der Studienmedikation aufgenommen wurden.<br>- Ergänzung eines Ausschlusskriteriums für eine bekannte monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz oder für ein multiples Myelom<br>- Ergänzung von 4 zusätzlichen Visiten, um eine häufigere Überwachung der Niere zu ermöglichen<br>- Ergänzung, dass der Komplementfaktor C3 an Tag 1 getestet wird<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 7:**<br>- Reduktion der Fallzahl von ungefähr 195 auf ungefähr 135 Probanden für die Randomisierung<br>- Häufigere Überwachung der Thrombozytenzahl bei Probanden mit 75.000/mm³ oder weniger Thrombozyten (anstatt 100.000/mm³ oder weniger Thrombozyten)<br>- Änderung der Stoppkriterien für die Thrombozytenzahl, so dass bei Probanden mit einer bestätigten Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/mm³ (anstatt 75.000/mm³), die keine starken Blutungen oder klinische relevante, nicht als stark gekennzeichnete Blutungen hatten, die Dosierung mit der Studienmedikation so lange pausiert wurde, bis die Thrombozytenzahl wieder bei mindestens 75.000/mm³ (anstatt 100.000/mm³) lag<br>- Die Liste mit den unerlaubten begleitenden Therapien wurde dahingehend aktualisiert, dass es eine Empfehlung gab, nach der nichtsteroidale Antirheumatika (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAIDs), Inhibitoren des Angiotensin-konvertierendes Enzym |

| | | |
|---|---|---|
| | | (*Angiotensin-Converting Enzyme*, ACE) und Angiotensin-Rezeptorblocker (*Angiotensin Receptor Blocker*, ARBs) aufgrund ihrer bekannten Effekte auf die Nierenfunktion nur mit Vorsicht während der Studie eingenommen werden sollten. Die erstmalige Anwendung von Medikamenten, die die Nierenfunktion beeinflussen können, musste mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 8:**<br>- Erhöhung der Frequenz der Überwachung der Thrombozytenzahl und des Serumkreatinins und Modifikation der Überwachungsregeln und Stoppkriterien für Thrombozyten und in Zusammenhang mit der Niere<br>- Bei Probanden, die eine bestätigte Thrombozytenzahl von weniger als 75.000/mm³ (anstatt 50.000/mm³), aber keine starken Blutungen oder klinische relevante, nicht als stark gekennzeichnete Blutungen hatten, musste die Dosierung mit der Studienmedikation so lange pausiert werden, bis die Thrombozytenzahl wieder bei mindestens 100.000/mm³ (anstatt 75.000/mm³) lag. Zusätzlich musste die Überwachung der Thrombozytenzahl bei diesen Probanden so lange wöchentlich, eventuell auch öfter je nach Entscheidung des medizinischen Monitors, stattfinden, bis der Wert wieder auf über 75.000/mm³ gestiegen war.<br>- Die Thrombozytenzahl und das Serumkreatinin mussten einmal alle 2–3 Wochen bis Woche 20, danach einmal alle 3 Wochen bis zum Ende der Behandlung überwacht werden. Während der Beobachtungphase nach Ende der Behandlung musste die Überwachung einmal alle 2–3 Wochen während der ersten 4 Monate in dieser Phase stattfinden.<br>**Wesentliche Protokolländerungen des Amendment 9:**<br>- Erhöhung der Frequenz der Überwachung der Thrombozytenzahl von einmal alle 2–3 Wochen auf einmal wöchentlich für die gesamte Behandlungsdauer und die Zeit bis zu 6 Wochen nach der letzten Dosierung der Studienmedikation |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien:**<br>1. Probanden mit einer hATTR mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 und allen folgenden Kriterien:<br>a. NIS-Wert von ≥ 10 und ≤ 130<br>b. dokumentierte *TTR*-Variante durch Genotypisierung<br>c. dokumentierte Amyloid-Ablagerungen durch Biopsie<br>d. Nur in Deutschland, Portugal und Argentinien: Probanden in Stadium 1 mussten außerdem mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: (1) Therapieversagen von Tafamidis, (2) Unverträglichkeit gegenüber Behandlung mit Tafamidis oder (3) nicht geeignet für die Behandlung mit Tafamidis.<br>2. Willens, Vitamin A-Ergänzungsmittel einzunehmen<br>3. Alter von 18 bis 82 Jahren zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung<br>4. Erfüllung der folgenden Kriterien:<br>a. Frauen: nicht schwanger und nicht stillend; sterilisiert durch operativen Eingriff, postmenopausal (definiert als 12-monatige spontane Amenorrhoe in Frauen > 55 Jahren oder als 12-monatige spontane Amenorrhoe in Frauen ≤ 55 Jahren, bei denen keine medizinische Ursache vorliegt und bei denen der Spiegel des follikelstimulierenden Hormons im postmenopausalen |

| | | |
|---|---|---|
| | | Wertebereich liegt), enthaltsam, oder, falls in einer sexuellen Beziehung oder zeugungsfähig, Benutzung einer akzeptablen kontrazeptiven Methode (2 oder mehr der folgenden Methoden: operative Sterilisation, hormonelles Kontrazeptivum [orales Kontrazeptivum, kombiniert oder Gestagene, injizierbares Gestagen, Implantat mit Etonogestrel oder Levonorgestrel, perkutanes Kontrazeptivum], intrauterines Kontrazeptivum, Kombination eines Kondoms und eines Diaphragmas, eines Femidoms, eines Diaphragmas, eines Verhütungsschwamms oder einer Portiokappe zusammen mit einem spermizidhaltigen Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosierung<br>b. Männer: sterilisiert durch operativen Eingriff, enthaltsam, oder, falls in einer sexuellen Beziehung oder zeugungsfähig, Benutzung einer akzeptablen kontrazeptiven Methode (Vasektomie mit nachfolgender negativer Spermaanalyse, Benutzung eines Kondoms zusammen mit einem spermizidhaltigen Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosierung. Des Weiteren mussten Männer, deren Partnerin schwanger war, ein Kondom benutzen, um den Fötus vor der Studienmedikation zu schützen.<br>5. Abgabe einer schriftlichen informierten Einwilligung (unterzeichnet und datiert) sowie aller Autorisierungen, die vom lokalen Recht her erforderlich sind, und willens, alle Studienanforderungen zu erfüllen<br>**Ausschlusskriterien:**<br>1. Nicht willens, die Studienprozeduren inklusive der Nachbeobachtung wie durch das Studienprotokoll spezifiziert einzuhalten, oder nicht willens, mit dem Prüfarzt in vollem Umfang zu kooperieren<br>2. Laborresultate während des Screenings wie nachfolgend beschrieben oder andere, klinisch signifikante abnorme Laborresultate während des Screenings, die einen Probanden ungeeignet für den Einschluss in die Studie machen:<br>a. Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 1,9 × der oberen Grenze des Normalwertes (ULN)<br>b. Bilirubin ≥ 1,5 × ULN (Probanden mit einem Bilirubin-Wert von ≥ 1,5 × ULN konnten zur Studie zugelassen werden nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor, wenn nur das indirekte Bilirubin erhöht war, ALT-/AST-Werte nicht > ULN war und ein Gilbert-(Meulengracht)-Syndrom durch einen genetischen Test bestätigt wurde)<br>c. Thrombozyten < $125 \times 10^9$/L<br>d. Positiver Test (mehr als Spuren) für Protein auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine quantitative Messung der totalen Proteinmenge im Urin von < 1,0 g/24 Stunden bestätigt werden.<br>e. Positiver Test (mehr als Spuren) für Blut auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine mikroskopische Untersuchung des Urins mit ≤ 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung bestätigt werden. Falls > 5 Erythrozyten bei dieser Messung festgestellt wurden und es eine eindeutig gutartige Ursache für diese mikroskopische Hämaturie (z.B. sekundärer chronischer Harnwegsinfekt aufgrund einer neurogenen Blase) |

| | | |
|---|---|---|
| | | gab, konnte die Befähigung zur Studienteilnehme durch Diskussion mit dem medizinischen Monitor festgestellt werden.<br>f. Werte für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH), die außerhalb des normalen Bereichs sind (es sei denn, diese Werte wurden durch den medizinischen Monitor genehmigt)<br>3. Werte für Retinol während des Screenings, die unterhalb der unteren Grenze des Normalwertes (LLN) liegen<br>Für Probanden mit einer TTR-Mutation an Position 84 (z.B. Ile84Ser oder Ile84Asn) und Retinol-Werten < LLN war dieses Ausschlusskriterium formuliert als Zeichen oder Symptome eines Vitamin A-Mangels (wie z.B. Anzeichen eines Vitamin A-Mangels bei einer Elektroretinographie [ERG])<br>4. Unkontrollierter Bluthochdruck (Blutdruck > 160/100 mm Hg)<br>5. Positive Testergebnisse für das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B oder Hepatitis C<br>6. Karnofsky-Index ≤ 50<br>7. Niereninsuffizienz definiert durch eine geschätzte Kreatinin-Clearance beim Screening von < 60 mL/min/1,73 m², die nach der Formel der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* berechnet wurde. Falls diese berechnete Kreatinin-Clearance als artifiziell niedrig betrachtet wurde, wurde eine 24-Stunden Urin-Kreatinin-Clearance nach vorheriger Genehmigung des Sponsors erlaubt.<br>8. Vorliegen eines Diabetes mellitus vom Typ 1 oder Typ 2<br>9. Andere Ursachen einer sensomotorischen oder autonomen Neuropathie (z.B. Autoimmunerkrankung)<br>10. Behandlung mit einem anderen experimentellen Medikament, einem Biologikum oder einem Medizinprodukt innerhalb von 3 Monaten des Screenings oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des experimentellen Produktes, je nachdem, welcher Zeitraum länger war<br>11. Im Falle einer vorherigen Behandlung mit Tafamidis musste der Proband diese Behandlung 2 Wochen vor dem ersten Studientag abgebrochen haben. Im Falle einer vorherigen Behandlung mit Diflunisal musste der Proband diese Behandlung 3 Tage vor dem ersten Studientag abgebrochen haben.<br>12. Vorherige Behandlung mit einem Oligonukleotid oder einer *Small Interfering* Ribonukleinsäure innerhalb von 6 Monaten des Screenings. Probanden mit einer vorherigen Behandlung mit Oligonukleotiden mussten durch den medizinischen Monitor genehmigt werden.<br>13. Vorherige Lebertransplantation oder voraussichtliche Lebertransplantation innerhalb eines Jahres des Screenings<br>14. Funktionale Klassifizierung nach der *New York Heart Association* (NYHA) von ≥ 3<br>15. Akutes Koronarsyndrom oder größere Operation innerhalb von 3 Monaten des Screenings<br>16. Bekannte primäre Amyloidose<br>17. Bekannte leptomeningeale Amyloidose<br>18. Voraussichtliches Überleben von < 2 Jahren<br>19. Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Behandlung erfordert, die nicht vor dem ersten Studientag abgeschlossen war<br>20. Maligne Erkrankung innerhalb von 5 Jahren, mit der Ausnahme eines erfolgreich behandelten Basalzellkarzinoms oder |

| | | |
|---|---|---|
| | | Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines in situ-Karzinoms des Gebärmutterhalses. Probanden mit einer Krankengeschichte anderer malignen Erkrankungen, die kurativ behandelt wurden, konnten ebenfalls für die Studie geeignet sein, aber dazu musste eine Diskussion mit und eine Genehmigung des medizinischen Monitors vorliegen.<br>21. Jeder andere Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes einen Probanden für die Studienteilnahme ungeeignet gemacht hätte oder die Studienteilnahme oder den Studienabschluss des Probanden behindert hätten<br>22. Bekannte monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz oder multiples Myelom |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische Studie, die in 24 Studienzentren in den folgenden 10 Ländern durchgeführt wurde: Argentinien (1), Brasilien (3), Deutschland (1), Frankreich (2), Italien (2), Neuseeland (1), Portugal (2), Spanien (2), Vereinigtes Königreich (1), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (9). |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Die Probanden wurden auf eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:<br>**Placebo-Gruppe:** Placebo verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL), 3 Injektionen während der ersten Woche, danach wöchentlich von Woche 2–65; Selbstverabreichung von Proband oder pflegender Person möglich nach Instruktionen bezüglich der Dosierung und Training durch das Studienpersonal; in Wochen mit einer Visite Verabreichung in der Klinik; Dosierung in der Woche vor einer Visite nach Möglichkeit 7 Tage vor der geplanten Visite<br>**Inotersen-Gruppe:** 284 mg Inotersen verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL, 300 mg Inotersen-Natrium), 3 Injektionen während der ersten Woche, danach wöchentlich von Woche 2–65; Selbstverabreichung von Proband oder pflegender Person möglich nach Instruktionen bezüglich der Dosierung und Training durch das Studienpersonal; in Wochen mit einer Visite Verabreichung in der Klinik; Dosierung in der Woche vor einer Visite nach Möglichkeit 7 Tage vor der geplanten Visite<br>Vorübergehende Dosisreduzierungen oder Unterbrechungen der Studienmedikation aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit waren erlaubt.<br>Alle Probanden mussten außerdem täglich ein oral verabreichtes Vitamin A-Ergänzungsmittel einnehmen (*Recommended Daily Allowance* [RDA], ungefähr 3000 IE). Kommerziell erhältliches Vitamin A als einzelnes Ergänzungsmittel oder als Teil eines Multivitaminpräparats wird durch das Studienzentrum oder einen Beauftragten in Übereinstimmung mit lokalen regulatorischen Anforderungen und der Verfügbarkeit abgegeben. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von | **Co-primäre Endpunkte:**<br>- Veränderung des mNIS+7-Wertes und des Gesamtwertes des Norfolk QoL-DN-Fragebogens vom Basiswert bis Woche 66<br>**Sekundäre Endpunkte:**<br>- Veränderung des Wertes für die Domäne „*Symptoms*“ des Norfolk QoL-DN-Fragebogens für Probanden im Krankheitsstadium 1 und Veränderung des Wertes für die Domäne „*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*“ des Norfolk QoL-DN-Fragebogens für Probanden im Krankheitsstadium 2, jeweils vom Basiswert zu Woche 66 |

| | | |
|---|---|---|
| | Erhebungsinstrumenten | - Veränderung des mBMI vom Basiswert zu Woche 65<br>- Veränderung des BMI vom Basiswert zu Woche 65<br>- Veränderung des NIS-Wertes vom Basiswert zu Woche 66<br>- Veränderung des *modified* +7-Wertes vom Basiswert zu Woche 66<br>- Veränderung des NIS+7-Wertes vom Basiswert zu Woche 66<br>- Veränderung des *Global Longitudinal Strain* (GLS) anhand eines Echokardiogramms vom Basiswert zu Woche 65 in allen randomisierten Probanden, in der ECHO-Subgruppe (randomisierte Probanden, die für die ECHO-Substudie geeignet waren und darin eingewilligt haben) sowie in der Kardiomyopathie-Echokardiogramm (CM-ECHO)-Gruppe (randomisierte Probanden, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: (a) Diagnose einer hATTR mit Kardiomyopathie bei Studienbeginn oder (b) Eignung für die ECHO-Substudie unabhängig von der Einwilligung zur Teilnahme an dieser Substudie)<br>**Tertiäre Endpunkte:**<br>- Veränderung der körperlichen Summenskala, der psychischen Summenskala und der Domäne Psychisches Wohlbefinden des SF-36 vom Basiswert zu Woche 65<br>- Veränderung der einzelnen Domänen des NIS (*Cranial Nerves*, *Muscle Weakness*, *Reflexes*, *Sensation*) vom Basiswert zu Woche 66<br>- Veränderung der einzelnen Domänen des *modified* +7 (*Nerve Conduction*, *Heat-Pain Sensation*, *Touch-Pressure Sensation, Heart Rate to Deep Breathing*,) vom Basiswert zu Woche 66<br>- Veränderung der einzelnen Domänen des +7 (*Nerve Conduction*, *Vibration Detection Threshold, Heart Rate to Deep Breathing*) vom Basiswert zu Woche 66<br>- Veränderung des +7-Wertes vom Basiswert zu Woche 66<br>- Veränderung der einzelnen Domänen des Norfolk QoL-DN-Fragebogens (*Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy*, *Symptoms*, *Activities of Daily Living*, *Autonomic Neuropathy*, *Small Fiber Neuropathy*) vom Basiswert zu Woche 66<br>**Explorative Endpunkte:**<br>- Veränderung von Echokardiogramm-Parametern (mit Ausnahme des GLS-Parameters) in allen randomisierten Probanden, in der ECHO-Subgruppe sowie in der CM-ECHO-Gruppe<br>- Veränderung und prozentuale Veränderung des NT-proBNP (*N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide*)-Wertes in der *Full Analysis Set* (FAS)-Population, der ECHO-Subgruppe und der CM-ECHO-Gruppe im Vergleich zum Basiswert<br>- Veränderung des log-transformierten NT-proBNP-Wertes in der FAS-Population, der ECHO-Subgruppe und der CM-ECHO-Gruppe im Vergleich zum Basiswert<br>- *Shift Table* des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes im Vergleich zum Basiswert in der FAS- und der *Per-Protocol Set* (PPS)-Population<br>- Veränderung des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)-Gesamtwertes im Vergleich zum Basiswert in der FAS- und der PPS-Population<br>- Veränderung der einzelnen Domänen des NSC (*Muscle Weakness*, *Sensory [Hypo/Loss of Sensation]*, *Sensory [Paresthesia, Hyper Sensation]*, *Autonomic [GI/Urinary Incontinence]*, *Autonomic [Other than GI/Urinary Incontinence]*) im Vergleich zum Basiswert in der |

| | | |
|---|---|---|
| | | FAS- und der PPS-Population<br>- Anteil der Probanden mit einem um mindestens 60% reduzierten TTR-Wert in der FAS- und der PPS-Population<br>**Sicherheitsendpunkte:**<br>- Unerwünschte Ereignisse (UE)<br>- Okulare unerwünschte Ereignisse, die mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, *Adverse Event of Special Interest* [AESI]): UE innerhalb des *High Level Term* (HLT) „*Fat soluble vitamin deficiencies and disorders*“ oder UE innerhalb des *Preferred Term* (PT) „Vitamin A erniedrigt“ oder UE innerhalb des PT „Vitamin A anomal“ oder UE innerhalb des *Standardized MedDRA Query* (SMQ) „*optic nerve disorders*“ oder UE innerhalb des SMQ „*corneal disorders*“ oder UE innerhalb des SMQ „*retinal disorders*“<br>- Thrombozytopenie (AESI): UE innerhalb des HLT „*thrombocytopenias*“ oder des HLT „*platelet analyses*“<br>- Beeinträchtigung der Niere (AESI): UE innerhalb des SMQ „*acute renal failure*“<br>- Abnorme Koagulation (anderes unerwünschtes Ereignis von Interesse, *Other Adverse Event of Interest* [OAEI]): UE innerhalb des HLT „*coagulopathies*“<br>- Abnorme Leberfunktion (OAEI): UE innerhalb des SMQ „*drug-related hepatic disorders – comprehensive search*“<br>- Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (OAEI): UE innerhalb des HLT „*injection site reaction or administration site reaction NEC*“<br>- Grippeähnliche Symptome (OAEI): UE mit dem PT „grippeähnliche Erkrankung“, oder UE mit dem PT „Fieber“ oder „Wärmegefühl“ oder „Körpertemperatur erhöht“ zusammen mit mindestens einem der folgenden Symptome: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Unwohlsein, Ermüdung, Kopfschmerz, Übelkeit<br>- Erkrankungen des zentralen Nervensystems (OAEI): UE innerhalb der *System Organ Class* (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“<br>- Hämorrhagie (OAEI): UE innerhalb des SMQ „*haemorrhages*“<br>- Komplementaktivierung (OAEI): UE innerhalb des SMQ „*hypersensitivity*“<br>- Reduziertes Thyroxin (OAEI): UE innerhalb des SMQ „*hypothyroidism*“<br>- Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (*Local Cutaneous Reactions at the Injection Site* [LCRIS]): UE innerhalb der PTs „Erythem an der Injektionsstelle“, „Schwellung an der Injektionsstelle“, „Injektionsstelle juckend“, „Schmerzen an der Injektionsstelle“, „Druckschmerz an der Injektionsstelle“<br>- Grippeähnliche Reaktionen: UE mit dem PT „grippeähnliche Erkrankung“, PT „Fieber“ oder „Wärmegefühl“ oder „Körpertemperatur erhöht“ zusammen mit mindestens zwei der folgenden Symptome: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie<br>- Weitere Sicherheitsanalysen (Vitalzeichen und Gewicht, Befunde körperlicher Untersuchungen, klinische Labortests, Befunde bei Elektrokardiogrammen, begleitende Einnahme weiterer Medikamente, Befunde der Augenheilkunde und von Elektroretinogrammen, *Columbia Suicide Severity Rating Scale* [C-SSRS], Immunogenität) |

| | | |
|---|---|---|
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Zusätzlich zu den unter Item 3b beschriebenen wesentlichen Änderungen des Studienprotokolls wurden die folgenden wesentlichen Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn im Statistischen Analyseplan (SAP) und im Studienbericht beschrieben:<br>- Das OAEI „Komplementaktivierung“ wurde als „mögliche Komplementaktivierung“ bezeichnet, da die zugehörige SMQ nicht spezifisch für eine Komplementaktivierung ist.<br>- Das AESI „okulare unerwünschte Ereignisse, die mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen“ wurde als „okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen“ bezeichnet, da die mit diesem AESI in Verbindung stehenden Suchbegriffe nicht spezifisch für Vitamin A-verwandte okulare Ereignisse sind.<br>- Folgende *post-hoc* durchgeführten Analysen wurden dargestellt:<br>• Alle behandlungsassoziierten UEs während der Behandlungsphase wurden auch als behandlungsassoziierte UEs während der Studie berichtet. Davon nicht betroffen sind die LCRIS und die grippeähnlichen Reaktionen, da hier aufgrund der im Studienprotokoll spezifizierten Definitionen beide Auswertungen identisch sein sollten.<br>• Alle statistischen Analysen, die auf den 3 Stratifizierungsfaktoren als Kovariate beruhen, sowie alle Subgruppenanalysen wurden auf Basis der eCRF-Einträge anstelle der IXRS-Einträge wiederholt (siehe Item 12b). |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Basierend auf publizierten Ergebnissen wurde geschätzt, dass die Placebo- und die Verumgruppe einen Anstieg um 16 Punkte bzw. 6,4 Punkte für den mNIS+7-Wert vom Basiswert bis zu Monat 15 haben. Die Standardabweichung für diesen Wert wurde für beide Behandlungsarmen auf 14 Punkte geschätzt, der Anteil der Probanden, die aus der Studie ausfallen, auf ungefähr 25%. Unter diesen Annahmen würde eine Fallzahl von 135 Probanden bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Inotersen:Placebo) mindestens eine Power von 90% geben, um einen Unterschied von 9,6 Punkten in der Mittelwertdifferenz des mNIS+7-Wertes vom Basiswert bei einem Signifikanzniveau von 5% festzustellen.<br>Für den Gesamtwert des Norfolk QoL-DN-Fragebogens wurde geschätzt, dass die Placebo- und die Verumgruppe einen Unterschied von 13,3 Punkten bzw. 2,6 Punkten vom Basiswert zu Monat 15 haben. Die Standardabweichung für diesen Wert wurde für beide Behandlungsarmen auf 18 Punkte geschätzt, der Anteil der Probanden, die aus der Studie ausfallen, auf ungefähr 25%. Eine Fallzahl von 135 Probanden würde mindestens eine Power von 80% geben, um einen Unterschied von 10,7 Punkten in der Veränderung des Gesamtwertes des Norfolk QoL-DN-Fragebogens vom Basiswert bei einem Signifikanzniveau von 5% festzustellen. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Eine zur Erhebung der Pharmakodynamik angesetzte Zwischenauswertung der Reduktion der Plasma-TTR-Werte wurde durch einen unabhängigen Statistiker (Inventiv Health, Burlington, MA) durchgeführt und durch das *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) geprüft. Diese Zwischenauswertung wurde durchgeführt, nachdem ungefähr 45 Probanden die Visite in Woche 13 durchlaufen hatten. Da die Auswertung eine *Futility*-Analyse, wurde kein statistischer Korrekturabschlag angesetzt. Das DSMB informierte den Sponsor, ob nach Woche 13 mindestens 50% der mit Inotersen behandelten |

| | | |
|---|---|---|
| | | Probanden entweder eine Reduktion der Plasma-TTR-Werte um 60% oder Plasma-TTR-Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Zwischenauswertung waren die Grundlage für die Entscheidung, die Studie wie geplant weiter durchzuführen. Zusätzlich prüfte u.a. das DSMB kumulative Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aller Probanden, die bis zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse in die Studie eingeschlossen waren. Die unverblindeten Informationen wurden dem Sponsor nicht weitergeleitet. Wie im Protokoll-Amendment 2 dargestellt, gab es jedoch nicht mehr die Option, dass das Studienprotokoll aufgrund der Ergebnisse der TTR-Zwischenauswertung modifiziert werden konnte. Diese Zwischenauswertung endete stattdessen in einer Entscheidung, ob die Studie wie geplant weitergeführt werden oder gestoppt werden sollte.<br>Eine zweite unverblindete Zwischenauswertung war im Originalprotokoll vorspezifiziert mit dem Ziel einer möglichen Neuberechnung der Fallzahlplanung, wurden aber im Protokoll-Amendment 2 zu einer verblindeten Zwischenauswertung geändert und im Protokoll-Amendment 5 vollständig gestrichen. Diese Zwischenauswertung wurde dementsprechend nicht durchgeführt. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die zufällige Zuteilung (permutierter Block) auf die zwei Behandlungsgruppen Inotersen und Placebo erfolgte mithilfe eines *Interactive Voice/Web-Response Systems* (IXRS). |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 (Inotersen:Placebo).<br>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach (a) einer vorherigen Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal vs. keiner derartigen Behandlung, (b) Krankheitsstadium 1 vs. 2 und (c) einer Val30Met-Mutation des TTR-Gens vs. Nicht-Val30Met-Mutationen.<br>Dabei gab es zwei unabhängige Randomisierungen: eine für Probanden in der Pharmakokinetik-Subgruppe und eine für die verbleibenden Probanden, die nicht in dieser Subgruppe waren. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen Inotersen und Placebo erfolgte mithilfe eines *Interactive Voice/Web-Response* Systems (IXRS).<br>Die Abteilung für Qualitätssicherung des Sponsors bzw. der Beauftragte erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste durch den IXRS-Dienstleister.<br>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, das Retinol-bindende Protein 4 (*Retinol Binding Protein 4*, RBP4) und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar.<br>Inotersen und Placebo wurden in Glasfläschchen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.<br>Falls ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatte und/oder wenn das Wissen über die Gruppenzuteilung die klinische Behandlung des Patienten beeinflusst hätte, hätte der Prüfarzt die Möglichkeit erhalten, mittels des IXRS die Gruppenzuteilung für diesen Patienten zu erfahren. Der Sponsor oder der Beauftragte mussten über diesen Vorgang innerhalb von 24 Stunden informiert werden. Zusätzlich würde die für die Sicherheit und Qualität zuständigen Personen des |

| | | |
|---|---|---|
| | | Sponsors für alle Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*, SUSAR) entblindet werden, um den regulatorischen Anforderungen bezüglich der Anzeige solcher Ereignisse nachzukommen.<br>Jeder angemessene Versuch wurde unternommen, um die Messungen nach Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) sowie alle Studienprozeduren und Studienbeobachtungen bei einem vorzeitigen Studienabbruch vor der Entblindung abzuschließen. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen Inotersen und Placebo erfolgte mithilfe eines *Interactive Voice/Web-Response* Systems (IXRS). |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Verblindet waren:<br>a) Ja<br>b) Ja<br>c) Ja<br>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar.<br>Inotersen und Placebo wurden in Glasfläschchen mit 1 bzw. 1,5 mL Volumen zur Verfügung gestellt, die Administration von 1,5 mL Studienmedikation erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Sowohl Inotersen als auch Placebo wurden als in Glasfläschchen zur Verfügung gestellt. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | **Definition der Populationen zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:**<br>- *Full Analysis Set* (FAS)-Population: Alle Probanden, die randomisiert wurden, mindestens 1 Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert sowie mindestens einen Wert nach dem Basiswert für die Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) hatten.<br>- *Per-Protocol Set* (PPS)-Population: Teilmenge der FAS-Population, die mindestens 80% der nach Studienprotokoll definierten Dosierungen erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte hätten. Die detaillierten Kriterien und Definitionen wesentlicher Abweichungen vom Studienprotokoll zur Definition der PPS-Population wurden vor der Entblindung festgelegt und finalisiert. Probanden der PPS-Population wurden nach Datenbankschluss und vor der Entblindung identifiziert.<br>**Definition der Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:** |

| | | |
|---|---|---|
| | | - *Safety Set*-Population: Alle Probanden, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosierung der Studienmedikation erhielten.<br>**Statistische Auswertung wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte:**<br>- Die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte primär in der FAS-Population.<br>Auswertung der co-primären Wirksamkeitsendpunkte:<br>- Die beiden co-primären Endpunkte wurden auf Basis einer Rangstrategie getestet, wobei der mNIS+7 zuerst, der Norfolk QoL-DN-Fragebogen als zweiter Endpunkt getestet wurde. Sollte die Nullhypothese basierend auf dem mNIS+7-Endpunkt bei einem Signifikanzniveau von 5% abgelehnt werden, wird auch der Gesamtwert des Norfolk QoL-DN-Fragebogen getestet. Wird hingegen die Nullhypothese für den mNIS+7 nicht abgelehnt, wird der Test des Gesamtwertes des Norfolk QoL-DN-Fragebogen als explorativ angesehen. Daher gibt es keine Adjustierung für multiples Testen.<br>- Die co-primären Endpunkte wurden mittels eines *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM)-Modells analysiert, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion Behandlung×Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (jeweils 2 Ebenen) enthielt. Der Basiswert und die Interaktion Basiswert×Zeitpunkt waren als feste Kovariaten in diesem Modell enthalten.<br>- Ersetzungsstrategien wurden wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) näher spezifiziert eingesetzt. Im MMRM-Modell wurden fehlende Werte nicht expliziert imputiert. Sollten nur Werte für einzelne Subkomponenten eines Endpunktes fehlen, werden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert.<br>- Die Normalitätsannahme für das MMRM-Modell wurde formal durch einen Shapiro-Wilk-Test auf einem Signifikanzniveau von 1% getestet. War dieser Test für Woche 66 signifikant, wurde die Hypothese für diesen Endpunkt mit einem Signifikanzniveau von 2,5% basierend auf einem nichtparametrischen Rerandomisierungstest getestet. Folglich wurde die Nullhypothese für den entsprechenden Endpunkt auf Basis der MMRM-Ergebnisse nur getestet, wenn der p-Wert für den Shapiro-Wilk-Test > 0,01 war (Details siehe SAP).<br>Auswertung wesentlicher sekundärer/tertiärer/explorativer Wirksamkeitsendpunkte:<br>- Die Analyse dieser Wirksamkeitsendpunkte wurde mittels des für die co-primären Endpunkte beschriebenen MMRM-Modells durchgeführt.<br>- Die PND-Werte wurden als *Shift Table* dargestellt.<br>**Statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte:**<br>Die statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte wurde deskriptiv in der *Safety Set*-Population durchgeführt. Zur Auswertung der AESIs und OAEIs wurde die Absolute Risikodifferenz (ARD) mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall dargestellt. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | **Wesentliche Sensitivitätsanalysen:**<br>Co-primäre Endpunkte:<br>- Analyse der PPS-Population oder der *Safety Set*-Population<br>- Analyse basierend auf den eCRF-Daten (siehe Subgruppenanalysen, Item 12b)<br>- Es wurden weitere, im SAP näher erläuterte Sensitivitätsanalysen für die co-primären Endpunkte durchgeführt, um eine Einschätzung der |

| | | |
|---|---|---|
| | | Robustheit der Ergebnisse vornehmen zu können.<br>Sekundäre Endpunkte:<br>- Analyse der PPS-Population für alle sekundären Endpunkte mit Ausnahme des GLS-basierten Endpunktes (siehe Item 6a)<br>**Relevante Subgruppenanalysen:**<br>- Für die co-primären Wirksamkeitsendpunkte (mNIS+7 sowie Gesamtwert des Norfolk QoL-DN-Fragebogens) und die Sicherheitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale und Ausprägungen durchgeführt:<br>• Val30Met-TTR-Mutation (ja / nein)<br>• Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)<br>• Rasse (weiß / nicht weiß)<br>• Geschlecht (männlich / weiblich)<br>• Region (Nordamerika [USA] / Europa [Deutschland, Frankreich, Italien, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich] / Südamerika und Australasien [Argentinien, Brasilien, Neuseeland])<br>• vorhergehende Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (ja / nein)<br>• Krankheitsstadium (Stadium 1 / Stadium 2)<br>• CM-ECHO-Set (eingeschlossen / nicht eingeschlossen)<br>- Die Stratifizierungsfaktoren in den IXRS-Daten wichen von den wirklichen Daten im eCRF ab. Für die Wirksamkeitsendpunkte basierten die Subgruppenanalysen auf den Einträgen in den IXRS-Daten, für die Sicherheitsendpunkte auf den Einträgen im eCRF. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Analysen und die Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte basierend auf den eCRF-Einträgen wiederholt.<br>- Für die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte wurde ein MMRM-Modell verwendet mit den festen kategorialen Effekten Behandlung, Zeitpunkt, jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung, Interaktion Behandlung×Zeitpunkt, Interaktion Behandlung×Subgruppen und Interaktion Behandlung×Zeitpunkt×Subgruppen sowie den festen Kovariaten Basiswert des Endpunkts und Interaktion Basiswert×Zeitpunkt. Für den mNIS+7-Wert enthielt das Model zusätzlich den festen kategorialen Effekt der jeweiligen Subgruppe, falls diese Subgruppe nicht den Stratifizierungsfaktoren entsprach. |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, | a) Placebo: 60<br>Inotersen: 113<br>b) Placebo: 60<br>Inotersen: 112<br>c) FAS-Population:<br>Placebo: 59<br>Inotersen: 106<br>PPS-Population:<br>Placebo: 52 |

| | | |
|---|---|---|
| | c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Inotersen: 83 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Von den randomisierten Probanden haben 34 Probanden die Behandlung vorzeitig abgebrochen, darunter 8 Probanden aus der Placebo-Gruppe und 26 Probanden aus der Inotersen-Gruppe.<br>Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung waren:<br><u>Placebo-Gruppe:</u><br>- freiwilliger Austritt (3 Probanden)<br>- Krankheitsprogression (3 Probanden)<br>- unerwünschte Ereignisse (UE) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (1 Proband)<br>- Stoppkriterium erfüllt (1 Proband)<br><u>Inotersen-Gruppe:</u><br>- freiwilliger Austritt (2 Probanden)<br>- Krankheitsprogression (2 Probanden)<br>- UE oder SUE (16 Probanden)<br>- Stoppkriterium erfüllt (2 Probanden)<br>- Lebertransplantation (1 Proband)<br>- andere Gründe (2 Probanden)<br>- Zusätzlich wurde 1 Proband der Inotersen-Gruppe falsch randomisiert und hat deshalb die Studie nicht begonnen. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienzeitraum: 15.03.2013 bis 28.03.2017<br>Das nachfolgende Flow-Chart stellt den Patientenfluss zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.03.2017 dar, zu dem sich noch 3 Probanden in der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase befanden. Zwei Addenda zum Studienbericht listen Daten dieser 3 Probanden bis zum Ende der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase, eine entsprechende Ergänzung der Sicherheitsendpunkte findet sich in Tabelle 4-49. |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde planmäßig beendet. |
| a: Nach CONSORT 2010. | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

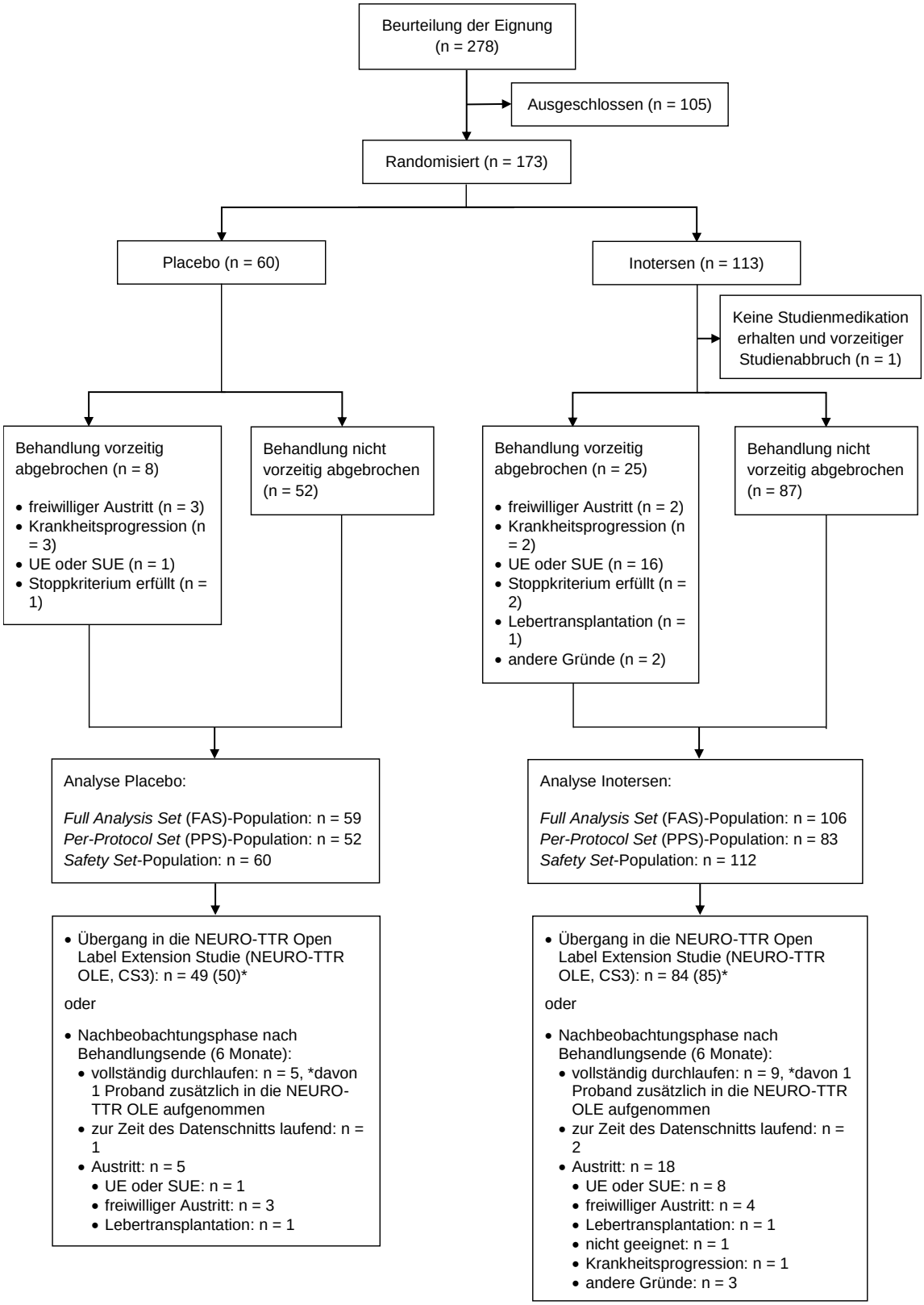



Abbildung 4-2: Patientenfluss der Studie NEURO-TTR gemäß CONSORT

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie NEURO-TTR OLE

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2** | Hintergrund<br>• Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale<br>• Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (für diese Studie nicht zutreffend) | Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um eine offene Phase III-Extensionsstudie (*Open Label Extension*). Die Zielsetzung dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Inotersen bei Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) mit Polyneuropathie (hATTR-PN).<br>Die hATTR-PN ist eine schwerwiegende, tödlich verlaufende und seltene genetisch bedingte systemische Erkrankung, die sich durch extrazelluläre Ablagerungen von Transthyretin (TTR)-haltigen Amyloid-Fibrillen auszeichnet. Die Entstehung der hATTR beruht auf einer Vielzahl verschiedener Punktmutationen des *TTR*-Gens, die eine Destabilisierung der TTR-Homotetramere und damit die Bildung amyloidogener TTR-Monomere auslösen. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Probanden / Patienten<br>• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z.B. Städte, Kliniken, Patienten)<br>• Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde<br>• Vorgehensweise bei der Rekrutierung<br>• Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden | Diese laufende Studie ist eine multinationale und multizentrische, offene, einarmige Extensionsstudie, die in 22 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt wurde: Argentinien (1), Brasilien (2), Deutschland (1), Frankreich (2), Italien (2), Portugal (2), Spanien (2), Vereinigtes Königreich (1), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (9).<br>**Einschlusskriterien:**<br>1. Abschluss der CS2-Studie (NEURO-TTR) zusammen mit den folgenden Kriterien nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors:<br>• zufriedenstellender Abschluss der Dosierung und Messung der Wirksamkeit nach Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT)<br>• keine wesentlichen Unverträglichkeiten<br>• zufriedenstellende Einhaltung der Anforderungen des CS2-Studienprotokolls<br>Unter besonderen Umständen durften Probanden, die an der CS2-Studie teilgenommen, bei dieser aber nicht die vollständige Behandlungsphase durchlaufen haben, an der CS3-Studie (NEURO-TTR OLE) unter Zustimmung des Sponsors teilnehmen.<br>2. Willens, Vitamin A-Ergänzungsmittel einzunehmen<br>3. Erfüllung eines der folgenden Kriterien:<br>a. Frauen: nicht schwanger und nicht stillend; sterilisiert durch operativen Eingriff, postmenopausal (definiert als 12-monatige spontane Amenorrhoe in Frauen > 55 Jahren oder als 12-monatige spontane Amenorrhoe in Frauen ≤ 55 Jahren, bei denen keine medizinische Ursache vorliegt und bei denen der Spiegel des follikelstimulierenden Hormons im postmenopausalen Wertebereich liegt), enthaltsam, oder, falls in einer sexuellen Beziehung oder zeugungsfähig, Benutzung einer akzeptablen kontrazeptiven Methode (2 oder mehr der folgenden Methoden: operative Sterilisation, hormonelles Kontrazeptivum [orales Kontrazeptivum, kombiniert oder Gestagene, injizierbares Gestagen, |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Implantat mit Etonogestrel oder Levonorgestrel, perkutanes Kontrazeptivum], intrauterines Kontrazeptivum, Kombination eines Kondoms und eines Diaphragmas, eines Femidoms, eines Diaphragmas, eines Verhütungsschwamms oder einer Portiokappe zusammen mit einem spermizidhaltigen Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosierung mit Inotersen<br>b. Männer: sterilisiert durch operativen Eingriff, enthaltsam, oder, falls in einer sexuellen Beziehung oder zeugungsfähig, Benutzung einer akzeptablen kontrazeptiven Methode (Vasektomie mit nachfolgender negativer Spermaanalyse, Benutzung eines Kondoms zusammen mit einem spermizidhaltigen Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosierung mit Inotersen. Des Weiteren mussten Männer, deren Partnerin schwanger war, ein Kondom benutzen, um den Fötus vor einer Exposition mit Inotersen zu schützen.<br>4. Abgabe einer schriftlichen informierten Einwilligung (unterzeichnet und datiert) sowie aller Autorisierungen, die vom lokalen Recht her erforderlich sind, und willens, alle Studienanforderungen zu erfüllen<br>**Ausschlusskriterien:**<br>1. Vorliegen einer neuen Erkrankung oder Verschlechterung einer bereits existierenden Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors einen Probanden für den Einschluss in die Studie ungeeignet gemacht hätte oder die Studienteilnahme oder den Studienabschluss des Probanden behindert hätten |
| **4** | Interventionen<br>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:<br>• Inhalt: Was wurde gegeben?<br>• Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben?<br>• Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?<br>• Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention?<br>• Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht?<br>• Expositionsmenge und - | Inotersen verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL, 284 mg Inotersen bzw. 300 mg Inotersen-Natrium), einmal wöchentlich, Woche 1–260; Selbstverabreichung von Proband oder pflegender Person möglich nach Instruktionen bezüglich der Dosierung und Training durch das Studienpersonal; wurde die Studienmedikation während einer Visite gegeben, mussten alle Blutproben vor der Gabe der Studienmedikation entnommen werden.<br>Vorübergehende Dosisreduzierungen, Änderungen der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechungen der Studienmedikation aus Gründen der Verträglichkeit waren erlaubt, eine Diskussion mit dem medizinischen Monitor der Studie war wünschenswert.<br>Alle Probanden mussten außerdem täglich ein oral verabreichtes Vitamin A-Ergänzungsmittel einnehmen (*Recommended Daily Allowance* [RDA], ungefähr 3000 IE). Kommerziell erhältliches Vitamin A als einzelnes Ergänzungsmittel oder als Teil eines Multivitaminpräparats wird durch das Studienzentrum oder einen Beauftragten in Übereinstimmung mit lokalen regulatorischen Anforderungen und der Verfügbarkeit abgegeben.<br>Probanden, die eine Reduzierung der Dosis oder eine Veränderung des Behandlungsschemas in der CS2-Studie (NEURO-TTR) hatten, können diese angepasste Dosierung in der CS3-Studie (NEURO-TTR OLE) fortsetzen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?<br>• Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?<br>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize) | |
| **5** | Zielsetzungen<br>• Spezifische Studienziele und Hypothesen | Die Zielsetzung dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Inotersen bei Patienten mit einer hATTR-PN. |
| **6** | Zielkriterien<br>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen<br>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen<br>• Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften | **Wesentliche Wirksamkeitsendpunkte:**<br>- *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) und *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogen<br>- *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und *modified* +7<br>- modifizierter *Body Mass Index* (mBMI) und *Body Mass Index* (BMI)<br>- *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wert<br>- Veränderung des *Global Longitudinal Strain* (GLS) anhand eines Echokardiogramms<br>- *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)<br>**Sicherheitsendpunkte:**<br>- Unerwünschte Ereignisse (UE)<br>- Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, *Adverse Event of Special Interest* [AESI]): UE innerhalb des *High Level Term* (HLT) „*Fat soluble vitamin deficiencies and disorders*“ oder UE innerhalb des *Preferred Term* (PT) „Vitamin A erniedrigt“ oder AE innerhalb des PT „Vitamin A anomal“ oder UE innerhalb des *Standardized MedDRA Query* (SMQ) „*optic nerve disorders*“ oder UE innerhalb des SMQ „*corneal disorders*“ oder UE innerhalb des SMQ „*retinal disorders*“<br>- Thrombozytopenie (AESI): UE innerhalb des HLT „*thrombocytopenias*“ oder des HLT „*platelet analyses*“<br>- Beeinträchtigung der Niere (AESI): UE innerhalb des SMQ „*acute renal failure*“<br>- Abnorme Koagulation (anderes unerwünschtes Ereignis von Interesse, *Other Adverse Event of Interest* [OAEI]): UE innerhalb des HLT „*coagulopathies*“<br>- Abnorme Leberfunktion (OAEI): UE innerhalb des SMQ „*drug-related hepatic disorders – comprehensive search*“<br>- Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (OAEI): UE innerhalb des HLT „*injection site reaction or administration site reaction NEC*“ |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Grippeähnliche Symptome (OAEI): UE mit dem PT „grippeähnliche Erkrankung“, oder UE mit dem PT „Fieber“ oder „Wärmegefühl“ oder „Körpertemperatur erhöht“ zusammen mit mindestens einem der folgenden Symptome: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Unwohlsein, Ermüdung, Kopfschmerz, Übelkeit<br>- Erkrankungen des zentralen Nervensystems (OAEI): UE innerhalb der *System Organ Class* (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“<br>- Hämorrhagie (OAE): UE innerhalb des SMQ „*haemorrhages*“<br>- Komplementaktivierung (OAEI): UE innerhalb des SMQ „*hypersensitivity*“<br>- Reduziertes Thyroxin (OAEI): UE innerhalb des SMQ „*hypothyroidism*“<br>- Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (*Local Cutaneous Reactions at the Injection Site* [LCRIS]): UE innerhalb der PTs „Erythem an der Injektionsstelle“, „Schwellung an der Injektionsstelle“, „Injektionsstelle juckend“, „Schmerzen an der Injektionsstelle“, „Druckschmerz an der Injektionsstelle“<br>- Grippeähnliche Reaktionen: UE mit dem PT „grippeähnliche Erkrankung“, PT „Fieber“ oder „Wärmegefühl“ oder „Körpertemperatur erhöht“ zusammen mit mindestens zwei der folgenden Symptome: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie |
| **7** | Fallzahl<br>• Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln | **Fallzahl:**<br>Da es sich bei dieser Studie um eine Extensionsstudie einer doppelt verblindeten, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase II/III-Studie (NEURO-TTR, CS2) handelt, wurde keine Fallzahlbestimmung durchgeführt. Es wurde geplant, ungefähr 135 Patienten in die CS2-Studie aufzunehmen (davon 90 mit Inotersen und 45 mit Placebo vorbehandelt).<br>**Zwischenanalysen:**<br>Eine Interimsanalyse wurde geplant für den Zeitpunkt, wenn alle Probanden der CS2-Studie die EOT-Phase abgeschlossen haben. Eine weitere Analyse soll zum Studienende (*End of Study*, EOS) durchgeführt werden.<br>Des Weiteren wurde auf Anfrage der *European Medicines Agency* (EMA) im Rahmen der beschleunigten Zulassung ein zusätzlicher Datenschnitt zum 15.09.2017 für die Sicherheitsendpunkte vorgelegt.<br>**Abbruchregeln:**<br>Es gab keine Regeln für einen vorzeitigen Studienabbruch. |
| **8** | Zuweisungsmethode<br>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z.B. Person, Gruppe, Gemeinde)<br>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu | Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt. Jeder in die Studie eingeschlossene Proband wurde mit Inotersen behandelt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung)<br>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching) | |
| **9** | Verblindung<br>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:<br>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?<br>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde | Eine Verblindung lag nicht vor, da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt.<br>Um die Verblindung der CS2-Studie aufrecht zu erhalten, wurden Ergebnisse zu Werten für TTR, das Retinol-bindende Protein 4 (*Retinol Binding Protein 4*, RBP4), Retinol oder das *N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) sowie Ergebnisse der Pharmakodynamik und der Immunogenität aus den ersten 13 Wochen der CS3-Studie weder dem Sponsor, dem Prüfarzt, dem Studienpersonal noch den Probanden zur Verfügung gestellt, bis die CS2-Studie entblindet wurde. |
| **10** | Analyseeinheit<br>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z.B. Person, Gruppe, Gemeinde)<br>• Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysemethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) | Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient/Proband |
| **11** | Statistische Methoden<br>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) | **Definition der Populationen zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:**<br>- *Full Analysis Set* (FAS)-Population: Alle eingeschlossenen Probanden, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation Inotersen in der CS3-Studie erhielten und |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten<br>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen<br>• Methoden zur Imputation fehlender Werte<br>• Verwendete statistische Software oder Programme | mindestens einen Wert nach dem Basiswert für die Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) nach dem ersten Studientag der CS3-Studie hatten<br>- *Per-Protocol Set* (PPS)-Population: Diese Population wurde nicht in der Zwischenauswertung dargestellt.<br>**Definition der Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:**<br>- *Safety Set*-Population: Alle eingeschlossenen Probanden, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation Inotersen in der CS3-Studie erhielten<br>**Statistische Auswertung wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte:**<br>- Deskriptive Analysen inklusive der Anzahl, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Interquartilsabstand (25-%-Quantil, 75-%-Quantil), Bereich (Minimum, Maximum) für kontinuierliche Variablen<br>- Deskriptive Analysen inklusive Ereignisse und Prozentzahlen für kategorielle Variablen<br>- Ergebnisse wurden zusammengefasst anhand der Behandlungsgruppe in der vorausgegangenen CS2-Studie (Placebo [bezeichnet als Placebo-Inotersen] bzw. Inotersen [bezeichnet als Inotersen-Inotersen])<br>- Bericht des p-Wertes wenn angezeigt; wenn nicht anders beschrieben, basieren statistische Tests auf einem zweiseitigen Test mit einem Fehler 1. Art von 5% |
| **Resultate** | | |
| **12** | Patientenfluss<br>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).<br>• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gesichtet werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden<br>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden<br>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl er Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und | Diese Studie besteht aus einem höchstens 4 Wochen dauernden Screening, einer Behandlungsphase von bis 260 Wochen und einer 3-monatigen Nachbeobachtungsphase nach Abschluss der Behandlung.<br>Zum **Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.02.2017** waren 114 Probanden in die Studie aufgenommen, von denen in der CS2-Studie 40 Probanden Placebo und 74 Probanden Inotersen erhalten hatten.<br>Keiner der Probanden hatte zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Behandlungsphase der Extensionsstudie abgeschlossen. Von den 114 Probanden befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 95 Probanden in der Studie, 19 Probanden hatten die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen.<br>Der Hauptgrund für den Abbruch war:<br>- Placebo-Inotersen-Probanden (Probanden, wie während der CS2-Studie mit Placebo behandelt wurden): gesamt n = 8<br>• UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 1<br>• Urteil des Prüfarztes: n = 3<br>• freiwilliger Austritt: n = 2<br>• Krankheitsprogression: n = 1<br>• andere Gründe: n = 1<br>- Inotersen-Inotersen-Probanden (Probanden, wie während der CS2-Studie mit Inotersen behandelt wurden): gesamt n = 11<br>• UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 5 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten<br>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abgeschlossen oder da s Follow-up nicht abgeschlossen (*lost to follow-up*) haben, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen<br>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen<br>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen | • Urteil des Prüfarztes: n = 1<br>• freiwilliger Austritt: n = 4<br>• andere Gründe: n = 1<br>Nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 21 weitere Probanden in die Studie aufgenommen, so dass bis zum 18.04.2017 insgesamt 135 Probanden in die Studie eingeschlossen waren.<br>- Eingeschlossene Probanden:<br>• Placebo-Inotersen: 40<br>• Inotersen-Inotersen: 74<br>- FAS-Population:<br>• Placebo-Inotersen: 31<br>• Inotersen-Inotersen: 55<br>- *Safety Set*:<br>• Placebo-Inotersen: 40<br>• Inotersen-Inotersen: 74<br><br>Zum **Zeitpunkt des von der EMA angefragten Datenschnitts vom 15.09.2017** für die Sicherheitsendpunkte waren 134 Probanden in die Studie aufgenommen, von denen in der CS2-Studie 49 Probanden Placebo und 85 Probanden Inotersen erhalten hatten.<br>Keiner der Probanden hatte zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Behandlungsphase der Extensionsstudie abgeschlossen. Von den 134 Probanden befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 107 Probanden in der Studie, 27 Probanden hatten die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen.<br>Der Hauptgrund für den Abbruch war:<br>- Placebo-Inotersen-Probanden (Probanden, wie während der CS2-Studie mit Placebo behandelt wurden): gesamt n = 11<br>• UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 2<br>• Urteil des Prüfarztes: n = 3<br>• freiwilliger Austritt: n = 3<br>• Lebertransplantation: n = 1<br>• Krankheitsprogression: n = 1<br>• andere Gründe: n = 1<br>- Inotersen-Inotersen-Probanden (Probanden, wie während der CS2-Studie mit Inotersen behandelt wurden): gesamt n = 16<br>• UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 8<br>• Stoppkriterium erfüllt: n = 1<br>• Urteil des Prüfarztes: n = 2<br>• freiwilliger Austritt: n = 4<br>• andere Gründe: n = 1<br>- Eingeschlossene Probanden:<br>• Placebo-Inotersen: 49<br>• Inotersen-Inotersen: 85<br>- *Safety Set*:<br>• Placebo-Inotersen: 49 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Inotersen-Inotersen: 85 |
| **13** | Rekrutierung<br>• Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen | Studienzeitraum: 26.06.2014 bis 28.02.2017 (Zeitpunkt des Datenschnitts für die vorliegende Zwischenauswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) bzw. bis zum 15.09.2017 (Zeitpunkt des Datenschnitts für die von der EMA zusätzlich angefragte Zwischenauswertung der Sicherheitsendpunkte)<br>Es handelt sich bei dieser Studie um eine Extensionsstudie, Patienten aus der CS2-Studie (NEURO-TTR) konnten in diese Studie wechseln, wenn sie die Behandlungsphase der CS2-Studie abgeschlossen hatten (Details siehe Item 3, Einschlusskriterium 1). |
| a: Nach TREND 2004. | | |

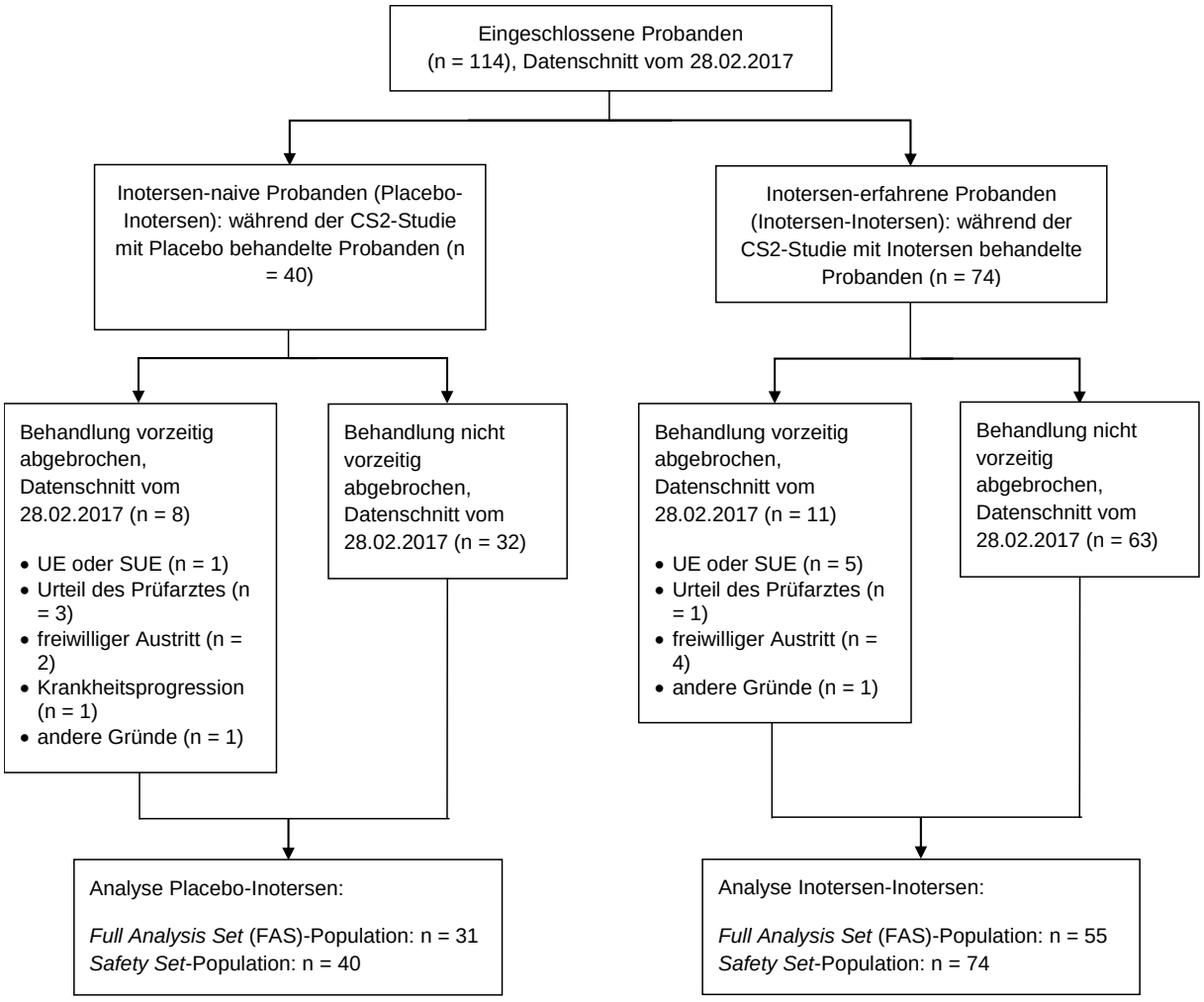



Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 28.02.2017) gemäß TREND

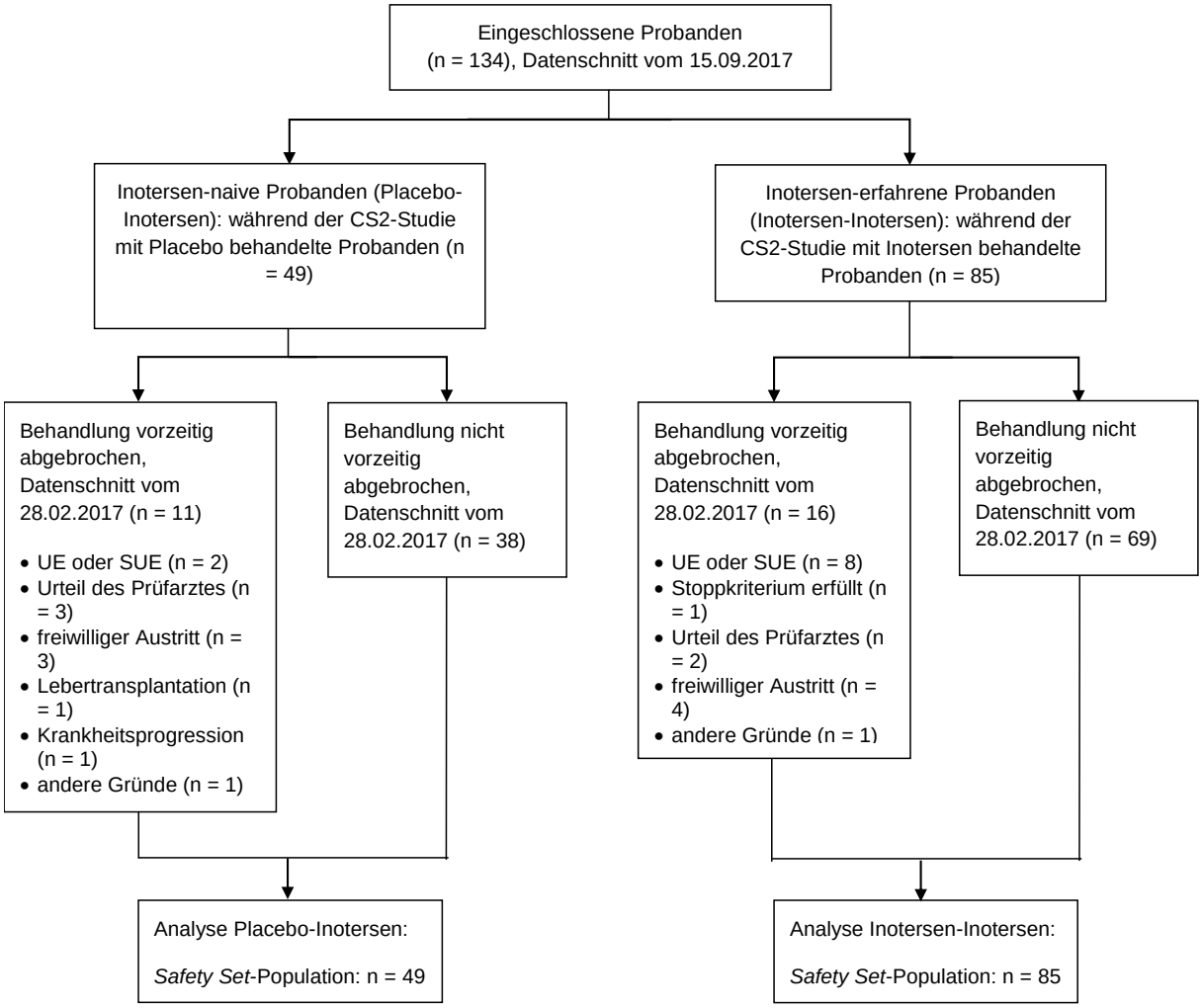



Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie NEURO-TTR OLE (Datenschnitt vom 15.09.2017) gemäß TREND

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NEURO-TTR

**Studie:** NEURO-TTR Study: A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienbericht zu:<br>Inotersen (ISIS 420915)<br>ISIS 420915-CS2<br>Clinical Study Report:<br>A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the<br>Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy<br>(NEURO-TTR Study) | NEURO-TTR CSR |
| | |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie NEURO-TTR handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

**1.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Gruppenzuteilung war verdeckt und es kann trotz abweichender Stratifizierungsfaktoren in den IXRS-Daten von den eCRF-Daten von einer adäquaten Randomisierung ausgegangen werden. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS) und des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS- LL)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des *modified +7* (m+7)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score +7* (NIS+7) und des *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität anhand der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen für TTR, RBP4 und Retinol waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Inotersen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NEURO-TTR OLE

**Studie:** NEURO-TTR OLE: An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienbericht zu:<br>Inotersen (ISIS 420915)<br>ISIS 420915-CS3<br>Interim Clinical Study Report:<br>An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of<br>ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) | NEURO-TTR OLE CSR |
| | |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**1.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**2.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

**Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

**Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NEURO-TTR OLE handelt es sich um offene, einarmige Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  *Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*
*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können**

*z. B.*
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

*z. B.*
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: