

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Inotersen**

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Hintergrund.....	8
1 Einführung .....	9
2 Nutzenbewertung .....	10
2.1 Fragestellung.....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	10
2.4 Studiencharakteristika .....	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	17
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	17
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	18
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	28
2.5.4 Statistische Methoden.....	29
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	32
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	32
2.6.2 Mortalität.....	35
2.6.3 Morbidität.....	35
2.6.4 Lebensqualität .....	37
2.6.5 Sicherheit .....	39
2.6.6 Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte .....	45
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	47
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Inotersen .....	47
3.2 Design und Methodik der Studie .....	47
3.3 Wirksamkeit .....	49
3.4 Lebensqualität .....	50
3.5 Sicherheit.....	51
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	53
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	54
Referenzen .....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)] .....	11
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)] .....	16
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie NEURO-TTR .....	17
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbität .....	18
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	22
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit .....	24
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NEURO-TTR .....	27
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)] .....	28
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)] .....	28
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zur NEURO-TTR-Studie .....	32
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie NEURO-TTR zu Baseline (Safety-Set) .....	33
Tabelle 12:	Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Polyneuropathy-Disability-Score für die Studie NEURO-TTR .....	35
Tabelle 13:	Ergebnisse des mNIS+7 für die Studie NEURO-TTR (FAS) .....	36
Tabelle 14:	Ergebnisse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes für die Studie NEURO-TTR (FAS) .....	37
Tabelle 15:	Ergebnisse zur Lebensqualität mittels SF-36 für die Studie NEURO-TTR (FAS) .....	38
Tabelle 16:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase in der Studie NEURO-TTR (Safety-Population) .....	39
Tabelle 17:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE (Safety-Population; Datenschnitt: 15.09.2017) .....	40
Tabelle 18:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie NEURO-TTR (Safety-Population) .....	41
Tabelle 19:	Schwere UE mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie NEURO-TTR .....	42
Tabelle 20:	SUE mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie NEURO-TTR .....	43
Tabelle 21:	UE von besonderem Interesse in der Sicherheitspopulation der Studie NEURO-TTR .....	44
Tabelle 22:	Ergebnisse zur Lebensqualität mittels C-SSRS für die Studie NEURO-TTR (Safety-Population) .....	44
Tabelle 23:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR .....	54

## Abkürzungsverzeichnis

AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
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
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ECG	Elektrokardiogramm
ECHO	Echokardiogramm
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
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
MW	Mittelwert
N	Anzahl
N/A	Not Applicable (nicht anwendbar)
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	Other Adverse Event of Interest (anderes unerwünschtes Ereignis von Interesse)
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary
Phe	Phenylalanin
PND	Polyneuropathy Disability
PPS	Per-Protocol Set
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
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
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Thr	Threonin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Transthyretin
Tyr	Tyrosin
UE	Unerwünschtes Ereignis/se
Val	Valin
VDT	Vibration Detection Threshold
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Inotersen in seiner Sitzung am 19. Dezember 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 18. September 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 02. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1 Einführung

Die hereditäre Transthyretin-(TTR)-vermittelte Amyloidose (hATTR) ist mit weltweit etwa 50.000 Betroffenen eine seltene Erkrankung, die durch Mutationen im TTR-Gen verursacht wird. Bei TTR handelt es sich um ein Protein, das vor allem in der Leber gebildet wird. Die wesentliche Funktion von TTR ist der Transport von Vitamin A. Durch Mutationen des Gens kann es zur Destabilisierung des Proteins kommen und in der Folge zur Bildung von Amyloid-Fibrillen und Plaque, die sich an verschiedenen Stellen im Körpergewebe (z. B. peripheres/zentrales Nervensystem, Herz, Gastrointestinaltrakt) ablagern [7].

Die Erkrankung manifestiert sich in Polyneuropathien oder Kardiomyopathien, wobei ein großer Teil der Patienten Beschwerden aus beiden Bereichen aufweist. Zum Spektrum der polyneuropathischen Beschwerden zählen Empfindungsstörungen und Empfindungsverlust in Füßen und Händen (der zu Verbrennungen führen kann), Muskelatrophie in den Gliedmaßen und autonome Dysfunktionen, z. B. mit schweren gastrointestinalen Beschwerden. Die Erkrankung ist progredient. Stadium 1 ist gekennzeichnet von milden neuropathischen Symptomen in den unteren Gliedmaßen ohne Einschränkung der Bewegungsfähigkeit. In Stadium 2 ist eine Gehhilfe zur Aufrechterhaltung der Bewegungsfähigkeit notwendig und in Stadium 3 sind die Patienten bettlägerig oder auf einen Rollstuhl angewiesen. Das mediane Überleben wird – basierend auf wenigen Daten – auf etwa 5 bis 15 Jahre geschätzt [3].

Als Therapieoptionen bei hATTR kommen eine Lebertransplantation oder eine medikamentöse Therapie in Frage. Eine Lebertransplantation kann bei Patienten mit frühem Erkrankungsalter, kurzer Krankheitsdauer und einer V30M-Mutation zu einem langsameren Progress führen. Zur medikamentösen Therapie der hATTR werden Tafamidis und Diflunisal eingesetzt und können nach den vorliegenden Daten zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der neuropathischen Symptome (für Tafamidis eingeschränkt auf Patienten im Stadium 1) führen. Diflunisal hat keine Zulassung für die Behandlung von hATTR und wird nur Off-Label eingesetzt. Tafamidis hat eine Zulassung zur Behandlung von hATTR-Patienten mit Polyneuropathie im frühen Stadium durch die EMA [3,7].

### Inotersen

Inotersen wird zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hATTR angewandt.

Inotersen ist ein 2'-O-2-Methoxyethyl (2'-MOE) Phosphorthioat-Antisense-Oligonukleotid (ASO). Dieses Nukleotid hemmt beim Menschen die Transthyretin-(TTR)-Synthese. Inotersen bindet selektiv an die TTR-Messenger-RNA (mRNA) und bewirkt so den Abbau sowohl der mutierten als auch der wildtypischen (normalen) TTR-mRNA. Dadurch wird die Synthese von TTR-Protein in der Leber und dessen Ausscheidung in den Blutkreislauf verhindert. Das führt zu einer signifikanten Verringerung der mutierten und wildtypischen TTR-Protein-Spiegel.

TTR ist ein Trägerprotein für das Retinol-bindende Protein 4 (RBP4), den Hauptträger von Vitamin A (Retinol). Es ist zu erwarten, dass die Verringerung des Plasma-TTR auch zu einer Reduktion des Plasma-Retinolspiegels (bis unter die Normuntergrenze) führt. Um das potentielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu reduzieren, sollten Inotersen-Patienten eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag erhalten.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

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

- Erwachsene Patienten mit hereditärer „Transthyretin-Amyloidose-Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

#### Pivotal Studie

- NEURO-TTR [CS2 (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”, eine doppelt verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) mit Polyneuropathie (hATTR-PN).

#### Supportive Studie

- NEURO-TTR OLE [CS3 (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) (NEURO-TTR Extension Study)”, eine offene Phase-III-Extensionsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Inotersen bei Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) mit Polyneuropathie (hATTR-PN).

### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Inotersen wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Inotersen [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) der Studie CS2 (ISIS 420915-CS2) [11] [12] [13]
- Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der Studie CS3 (ISIS 420915-CS3) [10]
- Originalpublikation der Studie NEURO-TTR [4]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Inotersen basieren auf der Zulassungsstudie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)]. Die Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)] und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert. Im EPAR (European Public Assessment Report) werden die Daten der offenen Phase-III-Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE [CS3 (ISIS 420915-CS3)] als supportiv herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Daten der Extensionsstudie ergänzend im Ergebnisteil für die Endpunktkategorie Sicherheit dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)]

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie NEURO-TTR ist eine doppelt verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II/III-Studie im Parallelgruppendesign (2:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) mit Polyneuropathie (hATTR-PN).</p> <p>Die Studie begann mit einer bis zu 6 Wochen dauernden Screeningphase. Nach Erhebung der Baselinewerte folgte die Behandlungsphase von 65 Wochen. In Woche 66 wurde die Wirksamkeit nach Ende der Behandlung gemessen (End of Treatment, EOT). Im Anschluss konnten die Patienten in die NEURO-TTR-Open-Label-Extension-Studie (NEURO-TTR-OLE, CS3) wechseln oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. Patienten in der Nachbeobachtungsphase hatten ihre letzte Visite in Woche 91. 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-Mutation.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer hATTR mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 und allen folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NIS-Wert von <math>\geq 10</math> und <math>\leq 130</math></li> <li>○ Dokumentierte TTR-Variante durch Genotypisierung</li> <li>○ Dokumentierte Amyloid-Ablagerungen durch Biopsie</li> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>• Bereitschaft, Vitamin-A-Ergänzungsmittel einzunehmen</li> <li>• Alter von 18 bis 82 Jahren zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung</li> <li>• Frauen: ohne Fortpflanzungspotential</li> <li>• Männer: sterilisiert durch operativen Eingriff, enthaltsam oder adäquate Verhütungsmethoden</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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:</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) &gt; 1,9 x der oberen Grenze des Normalwertes (ULN)</li> <li>○ Bilirubin <math>\geq 1,5 \times</math> ULN (Probanden mit einem Bilirubin-Wert von <math>\geq 1,5 \times</math> ULN konnten zur Studie zugelassen werden nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor, wenn nur das indirekte Bilirubin erhöht war, ALT-/AST-Werte nicht &gt; ULN waren und ein Gilbert-(Meulengracht)-Syndrom durch einen genetischen Test bestätigt wurde)</li> <li>○ Thrombozyten &lt; <math>125 \times 10^9/L</math></li> <li>○ Proteinnachweis im Urin. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine quantitative Messung der totalen Proteinmenge im Urin von &lt; 1,0 g/ 24 Stunden bestätigt werden.</li> <li>○ Blutnachweis im Urin. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine mikroskopische Untersuchung des Urins mit <math>\leq 5</math> Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung bestätigt werden. Falls &gt; 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 Studienteilnahme durch Diskussion mit dem medizinischen Monitor festgestellt werden.</li> <li>○ Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) außerhalb des normalen Bereichs (es sei denn, diese Werte wurden durch den medizinischen Monitor genehmigt)</li> <li>• Retinol während des Screenings unterhalb der unteren Grenze des Normalwertes (LLN)</li> <li>• Unkontrollierter Bluthochdruck (Blutdruck &gt; 160/100 mm Hg)</li> <li>• HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C positiv</li> <li>• Karnofsky-Index <math>\leq 50</math></li> <li>• Niereninsuffizienz definiert als eine geschätzte Kreatinin-Clearance beim Screening von &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, gemäß Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Falls diese berechnete Kreatinin-Clearance als artifiziell niedrig betrachtet wurde, wurde eine 24-Stunden-Urin-Kreatinin-Clearance nach vorheriger Genehmigung des Sponsors erlaubt.</li> <li>• Vorliegen eines Diabetes mellitus vom Typ 1 oder Typ 2</li> <li>• Andere Ursachen einer sensomotorischen oder autonomen Neuropathie (z. B. Autoimmunerkrankung)</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Insgesamt wurden 173 Patienten in die Studie eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert zu Inotersen: N = 113<sup>1)</sup> (Interventionsarm)</li> <li>• Randomisiert zu Placebo: N = 60 (Vergleichsarm)</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studiendauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendauer: 15.03.2013 bis 07.11.2017</li> <li>• Einschluss des ersten Patienten: 15.03.2013</li> <li>• Letzte Visite des letzten Patienten: 07.11.2017</li> </ul> <p><b>Datenschnitt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28.03.2017<sup>2)</sup></li> </ul> <p><b>Ort der Durchführung</b></p> <p>Die Studie wurde in 24 klinischen Zentren in den folgenden 10 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des mNIS+7-Wertes von Baseline bis Woche 66</li> <li>• Veränderung des Gesamtwertes des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens von Baseline bis Woche 66<sup>3)</sup></li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des mBMI und BMI von Baseline zu Woche 65</li> <li>• Veränderung des NIS-Scores, modified+7- und NIS+7-Scores von Baseline zu Woche 66</li> <li>• Veränderungen im Norfolk-QoL-DN-Fragebogen für die Domäne „Symptoms“ (Patienten im Krankheitsstadium 1) und Veränderungen für die Domäne „Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy“ (Patienten im Krankheitsstadium 2) jeweils von Baseline zu Woche 66<sup>4)</sup></li> <li>• Veränderung des Global Longitudinal Strain (GLS) anhand eines Echokardiogramms von Baseline zu Woche 65</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der körperlichen Summenskala, der psychischen Summenskala und der Domäne psychisches Wohlbefinden des SF-36 von Baseline zu Woche 65</li> <li>• Veränderung der einzelnen Domänen des NIS (cranial nerves, muscle weakness, reflexes, sensation) von Baseline zu Woche 66</li> <li>• Veränderung der einzelnen Domänen des modified+7 (nerve conduction, heat-pain sensation, touch-pressure sensation, heart rate to deep breathing) von Baseline zu Woche 66</li> <li>• Veränderung der einzelnen Domänen des +7 (nerve conduction, vibration detection threshold, heart rate to deep breathing) von Baseline zu Woche 66</li> <li>• Veränderung des +7-Wertes von Baseline zu Woche 66</li> <li>• Veränderung der einzelnen Domänen des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens von Baseline zu Woche 66</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <p>Veränderung von Baseline im Vergleich zu Placebo in den folgenden explorativen Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECHO-Parameter in der ECHO-Subgruppe</li> <li>• Plasma N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids des Gehirns (NT-proBNP)</li> <li>• Polyneuropathy Disability Score (PND-Score)</li> <li>• Neuropathy Symptoms and Change Score (NSC-Score)<sup>5)</sup></li> <li>• Retinol</li> <li>• Retinylpalmitat</li> <li>• RBP4/Kreatinin</li> </ul> <p><b>Pharmakodynamische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im TTR-Level von Baseline zu Woche 65</li> <li>• Veränderung von RBP4-Level von Baseline zu Woche 65</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Vitalparameter und Gewicht</li> <li>• Körperliche Untersuchung</li> <li>• Klinische Laboruntersuchungen</li> <li>• EKG</li> <li>• Verwendung von Begleitmedikamenten</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ophthalmologie und ERG-Untersuchungen</li> <li>• Columbia Suicide Severity Rating Scale (Columbia Suizid-Schweregrad-Bewertungsskala)</li> <li>• Schilddrüsenpanel</li> <li>• Entzündungspanel</li> <li>• Koagulation</li> <li>• Immunogenität</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Gemäß SAP wurden Subgruppenanalysen für jeden der beiden primären Wirksamkeitsendpunkte für die FAS-Population durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V30M-TTR-Mutation (ja, nein)</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre alt, ≥ 65 Jahre alt)</li> <li>• Ethnie (weiß, nicht weiß)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa, Südamerika/Australasien)</li> <li>• Frühere Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (ja, nein)</li> <li>• Krankheitsstadium (Stadium 1, Stadium 2)</li> <li>• CM-ECHO-Set (eingeschlossen, nicht eingeschlossen)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Ein Patient im Inotersen-Arm hat die Behandlung mit dem Studienmedikament nicht erhalten. Insgesamt erhielten 172 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 28.03.2017 befanden sich noch 3 Patienten in der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase.

<sup>3)</sup> Im 2. Amendment des Studienprotokolls wurde der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen von einem ursprünglich sekundären Endpunkt als co-primärer Endpunkt definiert. Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte 10 Tage nach der Veröffentlichung des 2. Amendments.

<sup>4)</sup> Im 2. Amendment des Studienprotokolls wurde 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 definiert.

<sup>5)</sup> Im 2. Amendment des Studienprotokolls wurde Neuropathy Symptoms and Change (NSC) als explorativer Endpunkt ergänzt.

Abkürzungen: CM-ECHO: Cardiomyopathy-ECHO; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; mNIS+7: Modified neuropathy impairment Score +7 (Standard NIS but with modifications made to the +7 component); Modified +7: +7 test with modifications made to the sensory and nerve conduction testing; NIS: Neuropathy impairment Score; NIS+7: Neuropathy impairment score +7; Norfolk-QoL-DN: Norfolk quality of life questionnaire-diabetic neuropathy; NSC: Neuropathy symptoms and change score; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; OLE: Open label extension; PND: Polyneuropathy disability score; RBP4: Retinol binding protein 4; SAP: Statistical analysis plan; TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura; TTR: Transthyretin

Das Originalprotokoll wurde am 21. September 2012 veröffentlicht. Es wurden 9 Protokoll-Amendments veröffentlicht, und zwar am 14. Dezember 2012, 05. März 2013, 09. Dezember 2013, 12. Juni 2014, 09. Januar 2015, 29. April 2015, 16. November 2015, 07. März 2016 und am 13. Mai 2016. Die Protokolländerungen umfassten u. a. die Definition der Endpunkte, die Fallzahl, statistische Aspekte, Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswertungspopulationen. Die für diese Nutzenbewertung wesentlichsten Protokolländerungen werden im Folgenden knapp zusammengefasst.

#### **Amendment 1 (14. Dezember 2012; vor Einschluss des ersten Patienten)**

- Keine wesentlichen Protokolländerungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

#### **Amendment 2 (05. März 2013; vor Einschluss des ersten Patienten)**

- Änderungen der Studienziele und Endpunkte:
  - Verschiebung des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens von einem wesentlichen sekundären Endpunkt zu einem co-primären Endpunkt zusammen mit dem mNIS+7

- 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
- Ergänzung des Neuropathy Symptoms and Change (NSC) als explorativen Endpunkt

**Amendment 3 (09. Dezember 2013; Anzahl bereits eingeschlossener Patienten = unklar)**

- Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien, darunter (a) eine Vergrößerung des Bereichs für den NIS-Wert von  $> 15$  und  $< 85$  auf  $\geq 10$  und  $\leq 100$ , (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 TSH außerhalb des Normbereichs, (e) eine Definition des Kriteriums für einen Schenkelblock als QRS von  $\geq 120$  msec, (f) die Möglichkeit, Probanden mit einer Vorbehandlung mit Oligonukleotiden oder einer Small Interfering Ribonukleinsäure einzuschließen, wenn diese Vorbehandlung außerhalb von 6 Monaten des Screenings war.
- Verlängerung der Zeit, innerhalb der das Screening und die Erhebung der Baselinewerte durchgeführt werden mussten, von 4 auf 6 Wochen. Möglichkeit, die Baselinewerte für das Elektoretinogramm und die Augenuntersuchungen bis zu einer Woche nach dem ersten Studientag durchzuführen.

**Amendment 4 (12. Juni 2014; Anzahl bereits eingeschlossener Patienten = unklar)**

- Entfernung des Ausschlusskriteriums bezüglich des QTc
- 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

**Amendment 5 (09. Januar 2015; Anzahl bereits eingeschlossener Patienten = unklar)**

- 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)

**Amendment 6 (29. April 2015; Anzahl bereits eingeschlossener Patienten = unklar)**

- Ausschlusskriterien bezüglich der Niere wurden enger gefasst, sodass 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  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (anstatt  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) beim Screening ausgeschlossen wurden

**Amendment 7 (16. November 2015; Anzahl bereits eingeschlossener Patienten = unklar)**

- Reduktion der Fallzahl von ungefähr 195 auf ungefähr 135 Probanden für die Randomisierung
- Häufigere Überwachung der Thrombozytenzahl bei Probanden mit  $75.000/\text{mm}^3$  oder weniger Thrombozyten (anstatt  $100.000/\text{mm}^3$  oder weniger Thrombozyten)
- Änderung der Stoppkriterien für die Thrombozytenzahl, sodass bei Probanden mit einer bestätigten Thrombozytenzahl von weniger als  $50.000/\text{mm}^3$  (anstatt  $75.000/\text{mm}^3$ ), die keine

starken Blutungen oder klinisch relevante, nicht als stark gekennzeichnete Blutungen hatten, die Dosierung mit der Studienmedikation so lange pausiert wurde, bis die Thrombozytenzahl wieder bei mindestens 75.000/mm<sup>3</sup> (anstatt 100.000/mm<sup>3</sup>) lag

- 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-konvertierenden Enzyms (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.

#### **Amendment 8 (07. März 2016; Anzahl bereits eingeschlossener Patienten = unklar)**

- Erhöhung der Frequenz der Überwachung der Thrombozytenzahl und des Serumkreatinins und Modifikation der Überwachungsregeln und Stoppkriterien für Thrombozyten und in Zusammenhang mit der Niere
- 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.

#### **Amendment 9 (13. Mai 2016; Anzahl bereits eingeschlossener Patienten = unklar)**

- 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.

*Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)]*

<b>Intervention</b>	<b>Kontrolle</b>
Inotersen (284 mg) als subkutane Injektion (1,5 mL, 300 mg Inotersen-Natrium), 3 Injektionen während der ersten Woche, danach wöchentlich von Woche 2–65.	Placebo als subkutane Injektion (1,5 mL), 3 Injektionen während der ersten Woche, danach wöchentlich von Woche 2–65.
Die Patienten sollten während der Behandlung und Nachbehandlung eine Tagesdosis an Vitamin A einnehmen. Vitamin-A-Supplemente wurden vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt.	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Andere Nahrungsergänzungsmittel, die Vitamin A enthalten (z. B. Multivitamin). Nahrungsergänzungsmittel, einschließlich Vitamin A, waren zu keinem Zeitpunkt während der Studie erlaubt, es sei denn, es wurde vom medizinischen Monitor der Studie genehmigt. Die Einnahme von Doxycyclin und Tauroursodeoxycholic-Säure (TUCA) wurde nicht erlaubt. Wenn ein Patient Doxycyclin oder TUCA vor der Behandlung einnahm, musste die Behandlung mindestens 4 Tage vor dem Studientag 1 abgebrochen werden. Die Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal war zu keinem Zeitpunkt während der Behandlung erlaubt. Wenn Tafamidis oder Diflunisal in der Nachbehandlungsphase eingenommen wurden, soll der medizinische Studienmonitor konsultiert werden, um festzustellen, ob eine zusätzliche mNIS+7-Bewertung erhoben werden soll. Aufgrund bekannter potentieller Nebenwirkungen von NSAIDs, Angiotensin-konvertierende-Enzym-(ACE)-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARBs) auf die Nierenfunktion wurde mit Protokolländerung 7 vom 16. November 2015 empfohlen, diese während der Studie mit Vorsicht zu verwenden.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Es wurden alle Medikamente zugelassen, die vom Studienarzt als notwendig erachtet wurden. Mit Ausnahme derjenigen Wirkstoffe, die unter nicht erlaubter Begleitmedikation aufgeführt wurden.</p>	



## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

### 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie NEURO-TTR

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)	Morbidität	Ja	Nein
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des modified +7 (m+7)		Ja	Nein
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7)		Ja	Nein
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7 = 1. primärer Endpunkt)		Ja	Nein <sup>1)</sup>
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Polyneuropathy-Disability-(PND)-Wertes		Ja	Ja
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC)		Ja	Nein
Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN = 2. primärer Endpunkt)	Lebensqualität	Ja	Ja
Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)		Ja	Ja

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja <sup>3)</sup>
Veränderung der Lebensqualität anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)		Ja	Ja <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Der Endpunkt Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Da es sich bei dem mNIS+7 um den ersten primären Endpunkt handelt, wird dieser ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

<sup>2)</sup> Der Endpunkt wurde im Rahmen der Endpunktkategorie Sicherheit erhoben.

<sup>3)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden folgende Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt:

- Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik erfasst mit verschiedenen NIS-Systemen (NIS, NIS-LL, NIS+7, +7 und m+7); Einschätzung siehe Tabelle 4
- Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC): Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdeinschätzung) wird beurteilt, ob ein Symptom vorhanden ist (ja/nein) und der Schweregrad auf einer dreistufigen Skala eingeschätzt. Insgesamt beinhaltet der NSC 38 Fragen zur Bestimmung von Muskelschwäche (muscle weakness; Frage 1–19), sensorischen (sensory; Frage 20–29) und autonomen (autonomic; Frage 30–38) Symptomen. 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. Ob und inwieweit die Einschätzung die von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik abbildet, ist unklar. Inwieweit für den Patienten mögliche Einschränkungen von Muskelschwäche, Sensorik und autonome Funktionen tatsächlich relevant sind, wird durch den NSC nicht abgebildet, sodass der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt bzw. herangezogen wird.

## 2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 4) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 4–6.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
<b>Endpunkt</b>	<b>Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7 = 1. primärer Endpunkt)</b>
<b>Operationalisierung</b>	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 (maximal 244 Punkte) und des m+7 (maximal 102,32 Punkte) und kann einen maximalen Wert von 346,32 annehmen. Höhere Werte bedeuten eine stärkere Einschränkung. Die Erhebung basiert auf einer neurologischen Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>erfassen: Muskelschwäche, Einschränkungen der Muskelreflexe, Empfindungsverlust, Störungen der Reizweiterleitung und autonome Dysfunktion. Der mNIS+7 besteht entsprechend aus den folgenden 5 Domänen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. NIS-Weakness: Der NIS-Weakness erfasst Beeinträchtigungen für kraniale Nerven (3. und 6. Hirnnerv, Gesicht, Gaumen, Zunge) und Muskelschwäche (Atmung, Nackenflexion, Schulterabduktion, Brachioradialis, Ellbogenflexion, Ellbogenextension, Handgelenksflexion, Handgelenksexension, Fingerflexion, Fingerspreizen, Daumenabduktion, Hüftflexion, Hüftextension, Knieflexion, Knieextension, Knöcheldorsiflexion, Knöchelplantarflexion, Zehenextension, Zehenflexion). Für jede dieser 24 Komponenten können auf einer 8-stufigen Skala 0 (normal) bis 4 (Paralyse) Punkte vergeben werden, jeweils für die rechte und die linke Körperseite.</li> <li>2. NIS-Reflexes: Der NIS-Reflexes erfasst Beeinträchtigungen der Reflexe für Bizeps brachii, Trizeps brachii, Brachioradialis, Quadriceps femoris und Trizeps surae. Für jede dieser 5 Komponenten werden auf einer 3-stufigen Skala 0 (normal) bis 2 (abwesend) Punkte vergeben, jeweils für die rechte und die linke Körperseite. Bei Patienten über 60 Jahren wird die Abwesenheit von Reflexen als normal eingestuft.</li> <li>3. Quantitative Sensory Testing (QST): Der QST misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit an 10 Körperstellen (einseitig) als prozentuale Abweichung von Referenzwerten. Für die Abweichung werden auf einer 3-stufigen Skala 0 (&lt; 95. Perzentil) bis 2 (≥ 99. Perzentil) Punkte vergeben.</li> <li>4. Summe aus 5 Nervenleitungstests (<math>\sum 5</math> NC): Der <math>\sum 5</math> NC misst die Nerven-/Reizweiterleitung (ulnares Muskelsummenpotential, peroneales Muskelsummenpotential, tibiales Muskelsummenpotential, surales sensorisches Nervenaktionspotential, ulnares sensorisches Nervenaktionspotential) und stellt die Ergebnisse als Normabweichungen von Perzentilen dar (adjustiert für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht). Die Perzentilwerte werden in ein Punktesystem von 0 (&gt; 5. Perzentil) bis 2 (≤ 1. Perzentil) überführt.</li> <li>5. Lageabhängiger Blutdruck: Der lageabhängige Blutdruck wird bei Wechsel in die aufrechte Körperlage gemessen und soll das Risiko des Orthostase-Syndroms abbilden. Die Blutdruckveränderung wird in ein Punktesystem von 0 (&gt; -20 mmHg) bis 2 (≤ -30 mmHg) überführt.</li> </ol> <p>Zu Baseline und zu Woche 66 sollte der Test zweimal hintereinander im Abstand von mindestens 24 Stunden durchgeführt werden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Der mNIS+7 wurde zu Baseline, nach 35 und nach 66 Wochen durchgeführt.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population [Datenschnitt: 28.03.2017].</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><b>Validität</b> Der mNIS+7 ist eine modifizierte Version des NIS+7, der wiederum eine erweiterte Version des NIS ist. Die Modifizierung beruht auf einer retrospektiven Auswertung von Daten von 97 unbehandelten hATTR-Patienten [15]. Dabei ergaben sich Mängel des NIS+7 hinsichtlich der validen Erfassung von Empfindungsstörungen, autonomen Dysfunktionen und neurophysiologischen Testabweichungen, aufgrund derer eine Modifizierung des NIS+7 vorgeschlagen wurde. Eine vollständige Validierung des mNIS+7 wurde nicht vorgenommen. Es liegen keine Informationen zur Test-Retest-,</p>

**Endpunktkategorie Morbidität**

Interrater-Reliabilität, Korrelation mit anderen Instrumenten oder auch Änderungssensitivität vor. Auch für die dem mNIS+7 zugrunde liegenden Skalen (NIS und NIS+7) wurden keine aussagekräftigen Validierungsstudien vorgelegt.

**Patientenrelevanz**

Der mNIS+7-Gesamtscore berechnet sich aus den Subkomponenten zu Muskelschwäche, Einschränkungen der Muskelreflexe, Empfindungsverlust, Störungen der Reizweiterleitung und autonomer Dysfunktion:

**NIS-Weakness:** Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskeln auf einer 8-stufigen Skala eingeschätzt. Ob und inwieweit Patienten mögliche Funktionseinschränkungen als relevant ansehen, ist unklar. Dies gilt insbesondere für die niedrigen Ausprägungen der Skala.

**NIS-Reflexes:** Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskelreflexe auf einer 3-stufigen Skala eingeschätzt. Ob und inwieweit Patienten mögliche Funktionseinschränkungen als relevant ansehen, ist unklar.

**QST:** Basierend auf standardisierten Berührungs-/Hitzereizen werden die Schwellenwerte von Patienten mit Referenzwerten verglichen und eingestuft. Ob und inwieweit Patienten mögliche Einschränkungen der Sensibilität als relevant ansehen, ist unklar.

**∑5 NC:** Basierend auf 5 Nerven-/Reizweiterleitungstests werden die Ergebnisse der Patienten als Abweichungen von Normwerten dargestellt. Ob und inwieweit Patienten mögliche Einschränkungen der Nerven-/Reizweiterleitung als relevant ansehen, ist unklar.

**Lageabhängiger Blutdruck:** Basierend auf einer Messung des Blutdrucks nach einer Lageänderung werden Patienten in 3 Kategorien eingestuft (je nach Höhe der Blutdruckänderung). Ob und inwieweit Patienten diese Veränderungen des Blutdrucks als relevant ansehen, ist unklar.

Zusammenfassend berücksichtigt der mNIS+7 Parameter, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Hinreichende Informationen zur Beurteilung der Validität des mNIS+7 liegen nicht vor. Da es sich beim mNIS+7 um den ersten primären Endpunkt handelt, wird dieser ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Gleiches gilt für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik erfasst anhand der verschiedenen NIS-Systeme (NIS, NIS-LL, NIS+7, +7 und m+7).

**NIS:** Gliederung 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 [9].

**NIS-LL:** Der NIS-LL misst die neurologische Funktionalität in den unteren Extremitäten anhand von 3 Subskalen (verminderte Muskelkraft, Reflexausfälle, Empfindungsstörungen). Der Gesamtscore des Instruments reicht von 0 Punkte für keine Einschränkung bis 88 Punkte für den Verlust aller motorischen und sensorischen Fähigkeiten (verminderte Muskelkraft 0 bis 64, Reflexausfälle 0 bis 16, Empfindungsstörungen 0 bis 8 Punkte) [6].

**NIS+7:** Der NIS+7 stellt eine Erweiterung des NIS dar (siehe oben). Ergänzend beinhaltet der +7 die Messung der Nervenleitung sowie der sensorischen und autonomen Funktion (Harninkontinenz) und setzt sich aus 3 Domänen zusammen:

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>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.</p> <p>+7: Siehe Erläuterung NIS+7. 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.</p> <p>m+7: Der modified +7 stellt eine Abwandlung des +7 dar und wurde dahingehend spezifiziert, 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, abbilden soll.</p> <p>Zusammenfassend handelt es sich bei den NIS-Systemen um kombinierte Endpunkte mit nicht patientenrelevanten Komponenten basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung). Auch wenn Informationen zu einer abschließenden Beurteilung der Validität der NIS-Systeme fehlen, muss von einer mangelnden Validität des NIS+7 ausgegangen werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund werden die Veränderungen in den NIS-Systemen NIS, NIS-LL, NIS+7, +7 und m+7 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Polyneuropathy Disability (PND) Score</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>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 1–4 eingestuft und erlaubt eine Einteilung in 5 Krankheitsstadien: Stadium 1 – Sensorische Störungen in den Gliedmaßen ohne motorische Störung; Stadium 2 – Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig; Stadium 3A – Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke; Stadium 3B – Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken; Stadium 4 – Rollstuhl notwendig oder bettlägerig.</p> <p>Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurden zwei Responsekriterien festgelegt : die Verbesserung um ein Stadium oder mehrere Stadien („Verbessert“ [<math>&lt; 0</math>]) bzw. die Verbesserung um ein Stadium oder mehrere Stadien oder das Verbleiben im gleichen Stadium („Verbessert oder Gleichbleibend“ [<math>\leq 0</math>]). Die Verbesserung oder das Verbleiben in einem Stadium wird als für den Patienten wahrnehmbare Veränderung gewertet.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Der PND wurde zu Baseline, nach 35 und nach 65 Wochen erhoben.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population [Datenschnitt: 28.03.2017].</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass die Einschätzung der Gehfähigkeit und Zuordnung in die einzelnen Krankheitsstadien durch Fremdbeurteilung (klinisches Personal) vorgenommen wird.</p> <p><b>Validität</b> Die Skaleneinteilung des PND-Scores basiert auf der von [1] verwendeten standardisierten Klassifizierung der 5 Krankheitsstadien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium 1 – Sensorische Störungen in den Gliedmaßen ohne motorische Störung</li> <li>• Stadium 2 – Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig</li> <li>• Stadium 3A – Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke</li> <li>• Stadium 3B – Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken</li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium 4 – Rollstuhl notwendig oder bettlägerig</li> </ul> <p>In der eingereichten Leitlinie „Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians“ wird das Instrument als etablierter Score zur Beurteilung der neuropathischen Symptome genannt [3]. Der pU argumentiert, dass die Verbesserung oder das Verbleiben in einem Stadium für den Patienten als wahrnehmbar gewertet wird. Der medizinischen Rationale, dass eine Verbesserung um ein Stadium oder mehr Stadien bzw. der Verbleib in einem Stadium für den Patienten relevant ist, ist unter Berücksichtigung des progredienten Verlaufs der Erkrankung nachvollziehbar. Allerdings ist unklar, wie schnell die Krankheit fortschreitet und inwieweit der Krankheitsprogress sich in dem Instrument abbilden lässt. Die durch den PND-Score abbildbare Einschätzung der Gehfähigkeit reicht von geringfügigen Einschränkungen bis hin zu weitgehenden Einschränkungen, wie der Notwendigkeit eines Rollstuhls oder Bettlägerigkeit [1]. Zu beachten ist, dass die Relevanz einer Veränderung je nach Ausgangsstadium unterschiedlich ausgeprägt ist (z. B. Veränderung von Stadium 1 zu Stadium 2 vs. Veränderung von Stadium 3 zu Stadium 4).</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Norfolk-QoL-DN ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie. Der Fragebogen umfasst 35 Fragen bezogen auf die vergangenen 4 Wochen und wird in 5 Domänen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Funktionen / Funktionen der großen Nervenfasern (15 Fragen, -4 bis 56 Punkte)</li> <li>• Symptome (8 Fragen, 0 bis 32 Punkte)</li> <li>• Alltagsaktivitäten (5 Fragen, 0 bis 20 Punkte)</li> <li>• Autonome Funktionen (3 Fragen, 0 bis 12 Punkte)</li> <li>• Funktionen der kleinen Nervenfasern (4 Fragen, 0 bis 16 Punkte)</li> </ul> <p>Die Ergebnisse der einzelnen Fragen werden in einem Gesamtwert dargestellt, der Werte von -4 (bester) bis 136 (schlechtester) annehmen kann.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Der Norfolk-QoL-DN wurde zu Baseline, nach 35 und nach 65 Wochen erhoben.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population [Datenschnitt: 28.03.2017].</p>

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><b>Validität</b> Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde für Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickelt. Basierend auf den eingereichten Studien konnten sowohl die Validität (d. h. Inhalts-, Konstrukt-, konvergente und diskriminante Validität) als auch die Reliabilität (d. h. interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität) des Norfolk-QoL-DN für Patienten (inklusive deutscher Patienten) mit diabetischer Neuropathie nachgewiesen werden [16,17]. Die Autoren schlussfolgern, dass der Norfolk-QoL-DN ein klinisch relevantes Instrument zur Messung der Auswirkungen der Erkrankung / des Schweregrads sei. Ebenfalls wurde die Validität und Reliabilität des Norfolk-QoL-DN bei Patienten mit hATTR untersucht und weitestgehend bestätigt [18]. Angaben für eine abschließende Beurteilung zur Änderungssensitivität liegen derzeit nicht vor. Informationen hinsichtlich einer relevanten klinischen Veränderung (MID) fehlen. Zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds wurde für das Dossier die Effektstärke (Hedges' g) berechnet.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>SF-36</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der SF-36 ist ein 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“. 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.</p> <p>Für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse für die Zielpopulation wurde ein Schwellenwert von <math>\geq 3</math> bzw. <math>\geq 5</math> Punkten vom pU als geeignete MID für die Summenskalen PCS und MCS angesehen. Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben oder fehlende Daten für den Messzeitpunkt hatten, wurden als Nicht-Responder gewertet.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Der SF-36 wurde zu Baseline, nach 35 und nach 65 Wochen erhoben.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population [Datenschnitt: 28.03.2017].</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität</b> Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Studien zu einer indikationsspezifischen MID</p>

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
	<p>oder eine indikationsspezifische Validierungsstudie liegen nicht vor. Die Herleitung der vom pharmazeutischen Hersteller verwendeten Größenordnung der MID von <math>\geq 3</math> und <math>\geq 5</math> für die Responderauswertungen zum SF-36 (MCS und PCS) wurde vom pU nicht hinreichend begründet. Die gewählte Relevanzschwelle von <math>\geq 3</math> wird als zu niedrig eingeschätzt. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden. Die im Studienbericht vorliegenden Baselinedaten unterstützen die Wahl einer MID von 3 nicht. Insgesamt können nur die Responderauswertungen mit einer Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> berücksichtigt werden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

<b>Endpunktkategorie</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>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. Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1 kodiert.</p> <p>Die Beurteilung des Schweregrads erfolgte anhand der Einschätzung des Prüfarztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leicht: Das Ereignis wurde leicht durch den Patienten ertragen und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten.</li> <li>• Moderat: Das Ereignis verursachte mehr Beschwerden und beeinträchtigte die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.</li> <li>• Schwer: Das Ereignis behinderte den Patienten und verursachte erhebliche Beeinträchtigungen der üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.</li> </ul> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als unerwünschtes Ereignis definiert, wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors (a) den Tod eines Patienten zur Folge hatte, (b) unmittelbar lebensbedrohlich war, (c) eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machte, (d) eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder (e) eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog. 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</p>



<b>Endpunktkategorie</b>	
	<p>medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 anormal“ 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“.</li> <li>• 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“.</li> <li>• 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“.</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>UE wurden im gesamten Studienverlauf dokumentiert. Die Erhebung der UE begann, nachdem der Patient das Formular zur Einwilligung unterzeichnet hatte, und endete zum Ende der Behandlung des Follow-up-Zeitraums des Patienten. Der Follow-up-Zeitraum war definiert als Untersuchung zur Woche 91 oder gemäß EOT-Wirksamkeitsbewertung für Patienten, die in die Extensionsstudie übergangen.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population [Datenschnitt: 28.03.2017].</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. Vor dem Hintergrund der Subjektivität werden die Ergebnisse nach Kausalzusammenhang nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Grundsätzlich sollte bei der Interpretation der Sicherheitsdaten beachtet werden, dass in den UE auch krankheitsbedingte UE mit umfasst sein können.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	Die C-SSRS ist ein standardisiertes klinisches Interview, mit dem das Ausmaß an suizidalen Gedanken und Verhalten sowie selbstverletzendem Verhalten ohne Suizidabsicht erfasst werden soll. Für Forschungszwecke kann der Bezugszeitraum monatsweise angepasst werden. Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten werden auf einer 5-stufigen Skala eingestuft.

<b>Endpunktkategorie</b>	
	<p>Die C-SSRS setzt sich aus 11 Kategorien zusammen: 5 Subtypen von Suizidgedanken, 5 Subtypen von suizidalem Verhalten sowie selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht. Die Antworten werden binär (ja/nein) gegeben. 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).</p> <p>Es wurden insgesamt 8 zusammengefasste Werte ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suizidgedanken: Ja-Antwort auf eine der 5 Fragen zu Suizidgedanken bei einer Messung nach Baselinewert, unabhängig vom Baselinewert selbst</li> <li>• Suizidales Verhalten: Ja-Antwort auf eine der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten bei einer Messung nach Baselinewert, unabhängig vom Baselinewert selbst</li> <li>• Suizidgedanken oder suizidales Verhalten: Ja-Antwort auf eine der 10 Fragen zu Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten bei einer Messung nach Baselinewert, unabhängig vom Baselinewert selbst</li> <li>• Therapiebedingte Suizidgedanken: Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Baselinewert im Vergleich zum Suizidgedanken-Baselinerwert</li> <li>• Therapiebedingte schwerwiegende Suizidgedanken: Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Baselinewert auf 4–5 von einem Suizidgedanken-Baselinerwert von 0–3 (nicht schwerwiegende Suizidgedanken, nur Patienten mit einem Baselinewert von 0–3 wurden für diese Analyse eingeschlossen)</li> <li>• Entstehung von schweren Suizidgedanken: Zunahme des maximalen Suizidgedanken-Wertes nach Baselinewert auf 4–5 von einem Suizidgedanken-Basiswert von 0 (keine Suizidgedanken, nur Patienten mit einem Baselinewert von 0 wurden für diese Analyse eingeschlossen)</li> <li>• Verbesserung in Suizidgedanken im Vergleich zum Baselinewert: Abnahme in dem zuletzt gemessenen Suizidgedanken-Wert im Vergleich zum Baselinewert;</li> <li>• Entstehung von suizidalem Verhalten: Auftreten von suizidalem Verhalten (Ja-Antwort in den Kategorien 6–10) nach Baselinewert bei Patienten, die als Baselinewert kein suizidales Verhalten hatten.</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die C-SSRS wurde zu Baseline, nach 35 und nach 65 Wochen erhoben.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population [Datenschnitt: 28.03.2017].</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist unklar.</p> <p><b>Validität</b> Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in drei multizentrischen Studien untersucht (Posner, 2011) [14]: in Jugendlichen / jungen Erwachsenen nach Suizidversuch (N = 124), Jugendlichen / jungen Erwachsenen mit Depressionen (N = 312) und erwachsenen Patienten, die wegen psychischer Probleme eine Notaufnahme aufsuchten (N = 237). Die C-SSRS zeigt dabei gute divergente und konvergente Validität, interne Reliabilität und Veränderungssensitivität. Suizidalität und</p>

Endpunktkategorie	
	<p>selbstverletzendes Verhalten sind patientenrelevante Endpunkte. Der pU stellte die Ergebnisse deskriptiv mittels zusammengefasster Werte dar. Aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Baseline kann keine Aussage abgeleitet werden, sodass auf die Darstellung der relativen Risiken verzichtet wird.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Suizidalität und selbstverletzendes Verhalten sind patientenrelevante Endpunkte.</p>

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte und folgender Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Polyneuropathy-Disability-(PND)-Wertes
- Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN = 2. primärer Endpunkt)
- Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36).

Der Endpunkt Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung wesentlichen Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 7.

*Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NEURO-TTR*

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Baseline	Woche 35	Woche 65	Woche 66
mNIS+7 <sup>1)</sup>	x <sup>2)</sup>	x		x
PND-Score	x <sup>3)</sup>	x	x	
Norfolk-QoL-DN	x <sup>2)</sup>	x		x
SF-36 Questionnaire	x <sup>3)</sup>	x	x	
C-SSRS	x <sup>3)</sup>	x	x	

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Die Baseline-Erhebung erfolgte im Rahmen der 6-wöchigen Screeningphase.

<sup>3)</sup> Die Baseline-Erhebung erfolgte an Tag 1 der ersten Studienwoche.

Neben den hier dargestellten Erhebungszeitpunkten erfolgte die Erfassung der Endpunkte je nach Präspezifizierung im Studienprotokoll auch zu anderen Untersuchungszeitpunkten und Studienvisiten.

### 2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)]

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
NEURO-TTR	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf die Therapiearme Inotersen und Placebo randomisiert. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte mittels Interactive Voice/Web-Response System (IXRS). Die Randomisierung war stratifiziert nach einer vorherigen Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal vs. keiner derartigen Behandlung, dem Krankheitsstadium 1 vs. 2 und einer Val30Met-Mutation des TTR-Gens vs. Nicht-Val30Met-Mutation. Bei einem geringen Anteil der Patienten trat ein Fehler bei der Stratifizierung auf, wodurch die Stratifizierungsstrata IXRS und CRF bedingt sind (Tabelle 11). Die Studienmedikationen sahen identisch aus und wurden in gleicher Frequenz verabreicht.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)]

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Morbidität</b>					
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7 = 1. primärer Endpunkt)	Ja <sup>1)</sup>	Nein <sup>2),3),4)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Polyneuropathy-Disability-(PND)-Wertes	Ja <sup>1)</sup>	Nein <sup>2),3),5)</sup>	Nein	Ja <sup>9)</sup>	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Lebensqualität</b>					
Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN = 2. primärer Endpunkt)	Ja <sup>1)</sup>	Nein <sup>2),3),6)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)	Ja <sup>1)</sup>	Nein <sup>2),3),7)</sup>	Nein	Nein	Hoch
<b>Sicherheit</b>					
Sicherheit	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>8)</sup>	Nein	Ja <sup>9),10)</sup>	Hoch
Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>8)</sup>	Nein	Ja <sup>11)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Es lag eine Verblindung bis zum Studienende (EOT) vor.

<sup>2)</sup> Auswertungen beziehen sich nicht auf die ITT-Population, sondern auf die FAS-Population (n = 59 Patienten im Kontrollarm (98 % bezogen auf alle randomisierten Patienten); n = 106 Patienten im Interventionsarm (94 % bezogen auf alle randomisierten Patienten)). FAS-Population: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und einen Baselinewert sowie mindestens einen Wert nach dem Baselinewert für die Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN (Gesamtwert) vorweisen konnten.

<sup>3)</sup> Insgesamt wurden 173 Patienten randomisiert. Ein Patient im Inotersenarm hat die Behandlung mit dem Studienmedikament nicht erhalten. Insgesamt erhielten 172 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

<sup>4)</sup> Fehlende Werte bezogen auf alle randomisierten Patienten sind in Behandlungsarmen unterschiedlich stark ausgeprägt, insbesondere zu Woche 66.

<sup>5)</sup> Fehlende Werte bezogen auf alle randomisierten Patienten betragen zu Woche 65 im Interventionsarm 24 % und im Kontrollarm 13 %.

<sup>6)</sup> Fehlende Werte bezogen auf alle randomisierten Patienten betragen zu Woche 66 im Interventionsarm 26 % und im Kontrollarm 13 %.

<sup>7)</sup> Fehlende Werte bezogen auf alle randomisierten Patienten betragen zu Woche 65 im Interventionsarm 26 % und im Kontrollarm 15 %.

<sup>8)</sup> Sicherheitspopulation (Kontrollgruppe n = 60; Interventionsgruppe n = 112); entspricht 100 % bzw. 99 % aller randomisierten Patienten. Erytheme an der Injektionsstelle traten ausschließlich im Interventionsarm auf (31,3 % versus 0 %). Es besteht das Risiko einer Entblindung.

<sup>9)</sup> Anteil der Patienten in PND-Stadium 1 zu Baseline zwischen den Gruppen unterschiedlich (38 % versus 28 %)

<sup>10)</sup> Unzureichende Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (Min; Max) vorliegend

<sup>11)</sup> Keine Baselinedaten vorliegend, unklare Operationalisierung

## 2.5.4 Statistische Methoden

### Fallzahlplanung

Für die Fallzahlplanung der Studie NEURO-TTR lagen nur begrenzt Daten vor, um den Effekt in der Zielpopulation abschätzen zu können. Unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit einem Alpha-Fehler von 5 % wurde daher zunächst geschätzt, dass Patienten im Placeboarm einen Anstieg des mNIS+7-Scores von Baseline bis zum Monat 15 um 8,8 Punkte und Patienten im Interventionsarm einen Rückgang der Progression um 50 % im Vergleich zum Placeboarm aufweisen werden (d. h. eine Erhöhung um 4,4 Punkte). Die Standardabweichung der Differenz wurde auf 8,8 Punkte geschätzt. Bei 195 Patienten (2:1 Allokationsverhältnis) betrug die Power

damit mindestens 80 %, um eine 4,4-Punkte-Differenz in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im mNIS+7-Score zwischen den beiden Behandlungsarmen aufdecken zu können.

Basierend auf der placebokontrollierten Phase-III-Diflunisal-Studie mit 283 Patienten mit hATTR-PN [5] wurde der zunächst geplante Stichprobenumfang für die Studie NEURO-TTR von ursprünglich 195 Patienten auf 135 Patienten angepasst. Die Anpassung erfolgte vor Einschluss des ersten Patienten. Die Studie wurde nun mit 135 Patienten konzipiert, um eine 9,6-Punkte-Differenz in der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im mNIS+7-Score zwischen den beiden Gruppen und eine 10,7-Punkte-Differenz in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Norfolk-QoL-Gesamtscore zwischen den beiden Behandlungsarmen aufdecken zu können.

### **Wesentliche Analysepopulationen**

#### Full Analysis Set (FAS)

Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Inotersen oder Placebo) erhalten haben und einen Baselinewert sowie mindestens einen Wert nach dem Baselinewert für die Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN (Gesamtwert) vorweisen konnten.

#### Safety Analysis Set (SAS)

Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

#### Per-Protocol Set (PPS)

Teilmenge der FAS-Population, die mindestens 80 % der nach Studienprotokoll definierten Dosierungen erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen. Die detaillierten Kriterien und Definitionen wesentlicher Abweichungen vom Studienprotokoll zur Definition des PPS-Sets wurden vor der Entblindung festgelegt und finalisiert. Patienten des PPS-Sets wurden nach Datenbankschluss und vor der Entblindung identifiziert. Das PPS-Set dient den Sensitivitätsanalysen.

Auswertungen für alle primären, sekundären und PD-Endpunkte erfolgten mit dem Full Analysis Set. Die Auswertungen zur Sicherheit erfolgten anhand der Sicherheitspopulation.

### **Interimsanalysen und frühzeitiger Stopp der Studie**

Die Durchführung von Interimsanalysen war geplant. Die erste Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem ungefähr 45 Patienten die Visite in Woche 13 durchlaufen hatten. Die Auswertung beruhte auf einer Futility-Analyse, sodass keine Alpha-Anpassung erfolgte. Das Data and Safety Monitoring Board (DSMB) informierte den Sponsor für den Fall, dass nach Woche 13 mindestens 50 % der mit Inotersen behandelten Patienten entweder eine Reduktion der Plasma-TTR-Werte um 60 % oder Plasma-TTR-Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze aufwiesen. Zudem wurden von dem DSMB kumulative Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aller Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse in die Studie eingeschlossen waren, überprüft. 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 oder gestoppt werden sollte.

### **Analysemethoden**

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand der FAS-Population durchgeführt. Sowohl der mNIS+7 als auch der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde mittels hierarchischer Hypothesentestung geprüft. Für den Fall, dass die Nullhypothese basierend auf dem mNIS+7 bei einem Signifikanzniveau von 5 % abgelehnt wird, erfolgte die Testung des Gesamtwertes des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens. Bei Ablehnung der Nullhypothese für den mNIS+7 wurde der Test des Gesamtwertes des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens als explorativ angesehen. Aufgrund dessen wurde keine Adjustierung für multiples Testen für die beiden co-primären Endpunkte vorgenommen.

Zudem wurden die beiden co-primären Endpunkte anhand des Mixed Effects Model with Repeated Measures (MMRM) analysiert. Die Grundannahme der Normalverteilung für das MMRM-Modell wurde formal durch einen Shapiro-Wilk-Test auf einem Signifikanzniveau von 1 % getestet. Fehlende Werte wurden im MMRM-Modell nicht imputiert. Beim Fehlen einzelner Werte für Subkomponenten eines Endpunkts wurden diese je nach prozentualem Ausmaß imputiert.

Die Auswertung wesentlicher sekundärer, tertiärer und explorativer Wirksamkeitsendpunkte wurde ebenfalls mittels MMRM-Modell durchgeführt. Der PND-Score wurde deskriptiv ausgewertet. Die Sicherheitsendpunkte wurden deskriptiv anhand der Sicherheitspopulation dargestellt.

### **Sensitivitätsanalysen / Imputation fehlender Werte**

Sensitivitätsanalysen wurden für die beiden primären Endpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN durchgeführt, um den Einfluss fehlender Werte und die Robustheit der Hauptanalyse einzuschätzen. Zur Beurteilung des Einflusses fehlender Werte wurden 3 verschiedene Methoden mit unterschiedlichen Voraussetzungen bezüglich des Pattern-Mixture-Model gewählt (Missing at Random approach, MAR; Copy Increment from Reference approach, CIR und Jump to reference approach, J2R).

### **Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen wurden im Studienbericht für die beiden primären Endpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN durchgeführt. Im Dossier wurden Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für alle im Dossier als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte durchgeführt. Folgende Subgruppen wurden betrachtet:

- V30M-TTR-Mutation (ja, nein)
- Alter (< 65 Jahre alt, ≥ 65 Jahre alt)
- Ethnie (weiß, nicht weiß)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Europa, Südamerika/Australasien)
- Frühere Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (ja, nein)
- Krankheitsstadium (Stadium 1, Stadium 2)
- CM-ECHO-Set (eingeschlossen, nicht eingeschlossen)

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Studie NEURO-TTR wurden insgesamt 278 Patienten gescreent und 173 Patienten randomisiert. Davon wurden 60 Patienten in den Kontrollarm und 113 Patienten in den Interventionsarm zugeordnet. Im Interventionsarm brachen 26 (23 %) Patienten die Einnahme der Studienmedikation ab. Im Vergleich dazu brachen 8 (13 %) Patienten im Kontrollarm die Behandlung ab. Häufigster Grund für den Abbruch der Studienmedikation im Interventionsarm war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zur NEURO-TTR-Studie

Studie NEURO-TTR	Placebo	Inotersen
Behandlungsstatus, n (%)		
Abgeschlossen <sup>1)</sup>	52 (86,7)	87 (77,0)
Abgebrochen	8 (13,3)	26 (23,0)
Randomisierte Patienten, n (%)	60 (100)	113 (100)
Patienten mit mindestens einer Dosis (Safety-Analysis-Set), n (%)	60 (100)	112 (99,1)
Full Analysis Set (FAS), n (%)	59 (98,3)	106 (93,8)
Per Protokoll Set (PPS), n (%)	52 (86,7)	83 (73,5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)		
Aufgrund von UE oder SUE	1 (1,7)	16 (14,2)
Stoppregel erfüllt	1 (1,7)	2 (1,8)
Entscheidung des Arztes	0	0
Rücknahme der Einverständniserklärung	3 (5,0)	2 (1,8)
Schwangerschaft	0	0
Einschlusskriterien nicht erfüllt	0	1 (0,9)
Protokollverletzung	0	0
Lebertransplantation	0	1 (0,9)
Krankheitsprogression	3 (5,0)	2 (1,8)
Andere	0	2 (1,8) <sup>2)</sup>
Protokollverletzung, n (%)	60 (100)	111 (98,2)
Wesentliche Protokollverletzungen, n (%)	49 (81,7)	90 (79,6)
Abweichung der Studienmedikation	18 (30,0)	29 (25,7)
Zulassungskriterien	1 (1,7)	4 (3,5)
Unsachgemäße Einwilligungsverfahren	4 (6,7)	9 (8,0)
Versäumte Visite	0	9 (8,0)
Eingeschränkte Begleitmedikation	3 (5,0)	0
Studienverfahren	40 (66,7)	76 (67,3)
Visite außerhalb des vorgesehenen Zeitfensters	8 (13,3)	14 (12,4)
Andere	4 (6,7)	7 (6,2)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (Min; Max)	449,0 (36; 463)	449,0 (1; 458)

<sup>1)</sup> Anzahl der Patienten, die bis zur Woche 66 abgeschlossen haben, auch wenn einzelne Besuche nicht durchgeführt oder die Studienmedikation nicht genommen wurde.

<sup>2)</sup> Zwei Patienten haben vorzeitig die Studienbehandlung abgebrochen, aufgrund der Entscheidung des Sponsors.



Der Anteil der Patienten, der die Studienbehandlung vorzeitig abbrach, war im Inotersenarm (23,0 %) höher als im Placeboarm (13,3 %). Ursächlich für den vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation waren primär das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (siehe Kapitel 2.6.5). Die Mehrzahl der Patienten hatte während der Studie mindestens eine Protokollverletzung (Tabelle 10). Die am häufigsten berichteten wesentlichen Protokollabweichungen betrafen das Studienverfahren oder Studienmedikationsfehler, vor allem verpasste Dosisgaben. Die Häufigkeit wesentlicher Protokollabweichungen war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

*Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie NEURO-TTR zu Baseline (Safety-Set)*

<b>Studie NEURO-TTR</b>	<b>Placebo (N = 60)</b>	<b>Isotersen (N = 112)<sup>1)</sup></b>
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	59,5 (14,1)	59,0 (12,5)
Median (Min; Max)	63,0 (28; 81)	62,0 (27; 78)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	41 (68,3)	77 (68,8)
Weiblich	19 (31,7)	35 (31,3)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	0
Asiatisch	3 (5,0)	1 (0,9)
Schwarz	1 (1,7)	3 (2,7)
Hawaiianische Ureinwohner / andere pazifische Inselbewohner	0	0
Weiß	53 (88,3)	105 (93,8)
Weiß und „Grayish Brown“	1 (1,7)	0
Andere	2 (3,3)	3 (2,7)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	23 (38,3)	37 (33,0)
Nordamerika	26 (43,3)	56 (50,0)
Südamerika/Australien	11 (18,3)	19 (17,0)
<i>Gewicht, kg</i>		
Mittelwert (SD)	71,1 (18,1)	70,6 (17,0)
Median (Min; Max)	69,9 (38,2; 126,0)	70,1 (37,0; 140,4)
<i>Randomisierungsstrata IXRS, n (%)</i>		
Frühere Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal		
Ja	33 (55,0)	61 (54,5)
Nein	27 (45,0)	51 (45,5)
Krankheitsstadium		
Stadium 1	39 (65,0)	74 (66,1)
Stadium 2	21 (35,0)	38 (33,9)
V30M-TTR-Mutation		
Ja	32 (53,3)	58 (51,8)
Nein	28 (46,7)	54 (48,2)

<b>Studie NEURO-TTR</b>	<b>Placebo (N = 60)</b>	<b>Isotersen (N = 112)<sup>1)</sup></b>
<i>Randomisierungsstrata CRF, n (%)</i>		
Frühere Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal		
Ja	36 (60,0)	63 (56,3)
Nein	24 (40,0)	49 (43,8)
Krankheitsstadium		
Stadium 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadium 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M-TTR-Mutation		
Ja	33 (55,0)	56 (50,0)
Nein	27 (45,0)	56 (50,0)
<i>Erkrankungsdauer seit hATTR-PN-Diagnose<sup>2)</sup> in Monaten</i>		
Median (Min; Max)	24,0 (1; 159)	23,0 (2; 297)
<i>Dauer seit Beginn der hATTR-PN-Symptome<sup>2)</sup> in Monaten</i>		
Median (Min; Max)	48,0 (8; 277)	50,5 (5; 372)
<i>Patienten mit einer hATTR-Kardiomyopathie<sup>3)</sup>, n (%)</i>		
Ja	22 (36,7)	45 (40,2)
Nein	38 (63,3)	67 (59,8)
<i>mNIS+7-Gesamtwert<sup>4)</sup></i>		
Mittelwert (SD)	74,75 (39,0)	79,16 (36,9)
Median (Min; Max)	74,9 (13,2; 156,7)	76,2 (11,2; 174,7)
<i>NIS+7-Gesamtwert</i>		
Mittelwert (SD)	58,93 (29,8)	62,94 (28,9)
Median (Min; Max)	56,7 (6,2; 113)	61,1 (17; 136)
<i>NIS-Gesamtwert</i>		
Mittelwert (SD)	43,77 (24,6)	46,27 (25,5)
Median (Min; Max)	39,3 (3,5; 88,4)	44,5 (9,5; 114,8)
<i>Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert<sup>5)</sup></i>		
N	59	111
Mittelwert (SD)	48,68 (26,7)	48,22 (27,5)
Median (Min; Max)	48,1 (-1,0; 111,0)	45,0 (-2,0; 127,0)
<i>PND-Wert, n (%)</i>		
1	23 (38,3)	32 (28,6)
2	19 (31,7)	42 (37,5)
3	15 (25,0)	30 (26,8)
4	3 (5,0)	8 (7,1)
5	0	0

<sup>1)</sup> Ursprünglich wurden n = 113 Patienten in den Interventionsarm randomisiert. Ein Patient im Inotersen-Arm hat die Behandlung mit dem Studienmedikament nicht erhalten.

<sup>2)</sup> Nur Jahr und Monat wurden für die hATTR-PN-Diagnose sowie den Beginn der hATTR-PN-Symptome erhoben. Die Dauer der hATTR-PN-Diagnose und das Auftreten von hATTR-PN-Symptomen wurde in Bezug auf die Einverständniserklärung datiert.

<sup>3)</sup> Definiert als alle Patienten mit der Diagnose einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (hATTR-CM) bei Studieneintritt oder einer linksventrikulären Wanddicke > 1,3 cm im Echokardiogramm ohne bekannte persistierende Hypertonie in der Vorgeschichte.

<sup>4)</sup> Die Gesamtergebnisse auf der modifizierten Skala Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) liegen zwischen -22,3 und 346,3. Höhere Werte weisen auf eine schlechtere Funktion hin.

<sup>5)</sup> Die Gesamtpunktzahl des Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN) liegt zwischen -4 und 136 Punkten. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schlechtere Lebensqualität hin.

Abkürzungen: hATTR-CM: Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy; hATTR-PN: Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy; PND: Polyneuropathy Disability

Die Studienpopulation ist hinsichtlich der demographischen Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Insgesamt wiesen 67 % der Patienten eine Erkrankung im Stadium 1 auf und 58 % der Patienten hatten zuvor eine Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal erhalten. Im Kontrollarm befanden sich numerisch mehr Patienten mit einem PND-Wert im Stadium 1 im Vergleich zum Interventionsarm 38 % vs. 29 %). Zum Zeitpunkt des Studieneintritts war die Kardiomyopathie eine der häufigsten Erkrankungen und trat häufiger im Inotersenarm als im Placeboarm auf.

Die Einnahme einer Begleitmedikation in der Studie NEURO-TTR während der Therapie mit der Studienmedikation wurde in der Sicherheitspopulation berichtet. Insgesamt war die Gabe von Begleitmedikation zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Gemäß den Angaben der Fachinformation erhielten alle Patienten während der Behandlung und Nachbehandlung eine Tagesdosis an Vitamin A. Vitamin-A-Supplemente wurden vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt. Die häufigste Begleitmedikation ( $\geq 10$  % Patienten) waren Tropicamid (40,1 %), Phenylephrinhydrochlorid (36,0 %), Paracetamol (31,4 %), Ciprofloxacin (16,9 %), Furosemid (15,7 %), Proxymetacainhydrochlorid (15,1 %), Gabapentin (13,4 %), Proxymetacain (13,4 %), Pregabalin (12,8 %) und Grippeimpfstoff (12,2 %). Der Anteil der Patienten, der Gabapentin zu Studienbeginn erhielt, war geringer im Inotersenarm (10 Patienten, 8,9 %) im Vergleich zum Kontrollarm (13 Patienten, 21,7 %).

## 2.6.2 Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

## 2.6.3 Morbidität

### Polyneuropathy Disability (PND) Score

In Woche 65 betrug der Anteil der Patienten in der Auswertung bezogen auf alle randomisierten Patienten im Interventionsarm 76 % und im Kontrollarm 87 %. In Woche 65 konnte für einen höheren Anteil an Patienten im Interventionsarm (10,5 %) eine Verbesserung im PND-Wert im Vergleich zu den Patienten im Kontrollarm (3,8 %) beobachtet werden. Ungefähr 25 % der Patienten zeigten sowohl im Kontrollarm als auch im Interventionsarm eine Verschlechterung von Baseline zu Woche 65. Für das Dossier wurde eine Responder-Analyse berechnet. Für den Vergleich von Patienten mit Verbesserung / keine Änderung versus Verschlechterung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Tabelle 12: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Polyneuropathy-Disability-Score für die Studie NEURO-TTR*

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)
<b>PND-Score<sup>1)</sup> zu Baseline</b>		
n	60	112
1, n (%)	23 (38,3)	32 (28,6)
2, n (%)	19 (31,7)	42 (37,5)
3, n (%)	15 (25,0)	30 (26,8)
4, n (%)	3 (5,0)	8 (7,1)
5, n (%)	0	0

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)
<b>PND-Score<sup>1)</sup> zu Woche 35</b>		
n	57	93
verbessert, n (%)	3 (5,3)	9 (9,7)
gleichbleibend, n (%)	43 (75,4)	72 (77,4)
verschlechtert, n (%)	11 (19,3)	12 (12,9)
<b>PND-Score<sup>1)</sup> zu Woche 65</b>		
n	52	86
verbessert, n (%)	2 (3,8)	9 (10,5)
gleichbleibend, n (%)	37 (71,2)	56 (65,1)
verschlechtert, n (%)	13 (25,0)	21 (24,4)

<sup>1)</sup> Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Placebo oder Inotersen).

## Ergänzend herangezogene Endpunkte zur Morbidität

### Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)

Der mNIS+7 stellt den ersten primären Endpunkt der Studie NEURO-TTR dar. In Woche 66 betrug der Anteil der Patienten in der Auswertung auf alle randomisierten Patienten im Interventionsarm 75 % und im Kontrollarm 87 %. Zu Baseline war der Mittelwert für den mNIS+7 im Placeboarm 74,12 (SD 39,0) und im Interventionsarm 79,35 (SD 37,52). Die Veränderungen von Baseline zu Woche 35 als auch zu Woche 66 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm (siehe Tabelle 13). Basierend auf Hedges' g ist der Effekt klinisch relevant.

Tabelle 13: Ergebnisse des mNIS+7 für die Studie NEURO-TTR (FAS)

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>1)</sup> [95%-KI] p-Wert
Baseline				
n	59	106		
MW (SD)	74,12 (39,03)	79,35 (37,52)	-	-
Veränderung von Baseline bis Woche 35 <sup>2)</sup>				
n	55	95		
MW (SD)	9,76 (14,19)	1,45 (14,43)	-8,69 [-13,49; -3,90] < 0,001	0,579 [0,240; 0,917]
Veränderung von Baseline bis Woche 66 <sup>2)</sup>				
n	52	85		
MW (SD)	23,89 (24,19)	4,16 (15,67)	-19,73 [-26,43; -13,03] < 0,001	1,020 [0,653; 1,384]

<sup>1)</sup> Post-hoc-Analyse. Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

<sup>2)</sup> Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

MMRM-Modell: feste kategoriale Effekte für die Behandlung, den Zeitpunkt, die Interaktion Behandlung x Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Baselinewert und die Interaktion Baselinewert x Zeitpunkt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LSM: Least Squares Mean; N: Patientenanzahl in der Patientenpopulation (Full Analysis Set); n: Patienten in der Analyse (Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder))

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation und unter Einschluss von Daten nach Beginn einer alternativen Therapie bestätigen die in den Hauptanalysen ermittelten Effekte.

## 2.6.4 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde in der Studie NEURO-TTR der krankheitsspezifische Norfolk-QoL-DN und der generische Fragebogen SF-36 herangezogen.

### Norfolk-QoL-DN

Der Norfolk-QoL-DN stellt den zweiten primären Endpunkt der Studie NEURO-TTR dar. In Woche 66 betragen die Rücklaufquoten bezogen auf alle randomisierten Patienten im Interventionsarm 74 % und im Kontrollarm 87 %. Änderungen gegenüber dem Ausgangswert im Norfolk-QoL-DN-Gesamtscore zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Inotersen sowohl in Woche 35 als auch in Woche 66. Der Unterschied im LSM zwischen den Behandlungsarmen betrug -6,14 (95%-KI: [-11,77; -0,52],  $p = 0,032$ ) und -11,68 (95%-KI: [-18,29; -5,06],  $p < 0,001$ ) in Woche 35 bzw. Woche 66. Mit einer Effektgröße von 0,55 und einem 95%-KI von 0,19 bis 0,90 zu Woche 66 wird die Irrelevanzgrenze von 0,2 knapp geschnitten. Insgesamt zeigten 3 der 5 Subskalen des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens („Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy“, „Symptoms“ und „Activities of Daily Living“) zu Woche 66 einen signifikanten Effekt zugunsten des Interventionsarms. In den beiden Subskalen „Autonomic Neuropathy“ und „Small Fiber Neuropathy“ zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Tabelle 14: Ergebnisse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes für die Studie NEURO-TTR (FAS)

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' $g^{1)}$ [95%-KI] p-Wert
Baseline				
n	58	105	-	-
MW (SD)	48,60 (26,97)	48,57 (28,18)		
Veränderung von Baseline bis Woche 35 <sup>2)</sup>				
n	57	94		
MW (SD)	5,51 (20,18)	-0,34 (16,59)	-6,14 [-11,77; -0,52] 0,032	0,325 [-0,007; 0,655]
Veränderung von Baseline bis Woche 66 <sup>2)</sup>				
n	52	84		
MW (SD)	10,77 (21,13)	-0,08 (18,97)	-11,68 [-18,29; -5,06] < 0,001	0,547 [0,194; 0,898]

<sup>1)</sup> Post-hoc-Analyse. Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

<sup>2)</sup> Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

MMRM-Modell: feste kategoriale Effekte für die Behandlung, den Zeitpunkt, die Interaktion Behandlung x Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Baselinewert und die Interaktion Baselinewert x Zeitpunkt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LSM: Least Squares Mean; N: Patientenanzahl in der Patientenpopulation (Full Analysis Set); n: Patienten in der Analyse (Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder))

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation und unter Einschluss von Daten nach Beginn einer alternativen Therapie bestätigen die in den Hauptanalysen ermittelten Effekte.

**SF-36**

Die Rücklaufquoten zu Woche 65 bezogen auf alle randomisierten Patienten betragen sowohl für die PCS als auch die MCS 74 % im Interventionsarm und 85 % im Kontrollarm. Die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR zeigen statistisch signifikante Vorteile zu Woche 65 im Inotersenarm im Vergleich zum Placeboarm für den körperlichen Summenscore (PCS). Für den psychischen Summenscore (MCS) konnten Verbesserungen in Woche 35 und Woche 65 im Inotersenarm im Vergleich zum Placeboarm beobachtet werden. Die Unterschiede in der LSM waren nur in Woche 35 statistisch signifikant. Mit einer Effektgröße von 0,54 und einem 95%-KI von 0,19 bis 0,90 wird die Irrelevanzgrenze von 0,2 knapp geschnitten. Basierend auf den Responderanalysen für PCS und MCS mit dem Schwellenwert  $\geq 5$  zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

*Tabelle 15: Ergebnisse zur Lebensqualität mittels SF-36 für die Studie NEURO-TTR (FAS)*

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>1)</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>1)</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Physical Component Summary (körperlicher Summenscore; PCS)<sup>2)</sup></b>					
Baseline n MW (SD)	59 37,19 (9,93)	105 35,65 (8,84)	-		
Veränderung von Baseline bis Woche 35 <sup>3)</sup> n MW (SD)	57 -088 (6,03)	94 0,53 (6,35)	1,24 [-0,74; 3,23] 0,218	0,226 [-0,104; 0,556]	0,91 [0,46; 1,80] <sup>4)</sup> 0,787
Veränderung von Baseline bis Woche 65 <sup>3)</sup> n MW (SD)	51 -3,71 (8,50)	84 0,30 (6,63)	3,59 [1,07; 6,12] 0,006	0,543 [0,188; 0,896]	1,75 [0,79; 3,85] <sup>4)</sup> 0,165
<b>Mental Component Summary (psychischer Summenscore; MCS)<sup>2)</sup></b>					
Baseline n MW (SD)	59 50,61 (10,71)	105 51,04 (9,24)	-		-
Veränderung von Baseline bis Woche 35 <sup>3)</sup> n MW (SD)	57 -2,05 (7,75)	94 1,19 (8,64)	3,16 [0,57; 5,76] 0,017	0,390 [0,057; 0,721]	1,79 [0,91; 3,53] <sup>5)</sup> 0,091

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>1)</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>1)</sup> [95%-KI] p-Wert
Veränderung von Baseline bis Woche 65 <sup>3)</sup>					
n	51	84			
MW (SD)	-0,97 (9,24)	1,02 (7,72)	2,42 [-0,37; 5,22] 0,088	0,239 [-0,111; 0,588]	1,53 [0,73; 3,22] <sup>5)</sup> 0,262

<sup>1)</sup> Post-hoc-Analyse. Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

<sup>2)</sup> PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.

<sup>3)</sup> Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

<sup>4)</sup> Responderanalyse Physical Component Summary (physischer Summenscore; PCS), MID  $\geq$  5

<sup>5)</sup> Responderanalyse Mental Component Summary (psychischer Summenscore; MCS), MID  $\geq$  5

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

MMRM-Modell: feste kategoriale Effekte für die Behandlung, den Zeitpunkt, die Interaktion Behandlung  $\times$  Zeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Baselinewert und die Interaktion Baselinewert  $\times$  Zeitpunkt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MCS: Mental Component Summary; N: Patientenanzahl in der Patientenpopulation (Full Analysis Set); n: Patienten in der Analyse (Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder)); PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko

## 2.6.5 Sicherheit

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgte deskriptiv anhand der Safety Population und basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Inotersen oder Placebo erhalten haben. In der Studie NEURO-TTR betrug die mediane Behandlungsdauer bezogen auf jegliche Studienmedikation (Placebo oder Inotersen) 449 Tage in beiden Studienarmen. Die Patienten konnten nach Beendigung der Studie in die NEURO-TTR-Open-Label-Extension-Studie eintreten oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. Die Erhebung der UE begann, nachdem der Patient das Formular zur Einwilligung unterzeichnet hatte, und endete zum Ende der Behandlung des Follow-up-Zeitraums des Patienten. Der Follow-up-Zeitraum war definiert als Untersuchung zur Woche 91 oder gemäß EOT-Wirksamkeitsbewertung für Patienten, die in die Extensionsstudie übergangen. Die vorliegenden Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (Min; Max) sind unzureichend. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Inotersenarm numerisch häufiger auf (21,7 % versus 32,1 % für Kontroll- bzw. Interventionsarm). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren im Inotersenarm statistisch signifikant häufiger (3,3 % versus 14,3 %). Todesfälle während der Studie traten bei keinem Patienten im Kontrollarm und bei 5 (4,5 %) Patienten im Inotersenarm auf (Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase in der Studie NEURO-TTR (Safety-Population)

Patienten mit mindestens einem ...	Placebo N = 60	Inotersen N = 112	Relatives Risiko <sup>1)</sup> [95%-KI] p-Wert
UE, n (%)	60 (100)	111 (99,1)	-
Schwere UE, n (%)	13 (21,7)	31 (27,7)	1,28 [0,72; 2,25] p = 0,397
SUE, n (%)	13 (21,7)	36 (32,1)	1,48 [0,85; 2,57] p = 0,161

Patienten mit mindestens einem ...	Placebo N = 60	Inotersen N = 112	Relatives Risiko <sup>1)</sup> [95%-KI] p-Wert
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	2 (3,3)	16 (14,3)	4,29 [1,02; 18,02] p = 0,047
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	5 (4,5)	n. e.

<sup>1)</sup> Post-hoc-Analyse; wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

Abkürzungen: n. e. nicht evaluierbar; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Eine Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse aus der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE zeigt Tabelle 17. Hierbei handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie, welche als Anschlussstudie der Studie NEURO-TTR konzipiert wurde. Die Behandlungsdauer wurde auf maximal 5 Jahre festgelegt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.02.2017 wurden insgesamt 114 Patienten in die Extensionsstudie aufgenommen. Von den 114 Patienten haben 40 Patienten zuvor Placebo und 74 Patienten zuvor Inotersen erhalten. Die mediane Behandlungszeit betrug ungefähr 310 Tage im Placebo-Inotersenarm und 432 Tage im Inotersen-Inotersenarm. Zum Zeitpunkt des von der EMA gewünschten und in der Nutzenbewertung berücksichtigten Datenschnitts am 15.09.2017 waren insgesamt 134 Patienten in die Extensionsstudie eingeschlossen. Von diesen 134 Patienten hatten 49 Patienten zuvor Placebo und 85 Patienten zuvor Inotersen erhalten. Angaben zur medianen Behandlungszeit liegen für diesen Datenschnitt nicht vor. Zu diesem Datenschnitt sind weitere 5 Todesfälle (5,9 %) im ursprünglichen Inotersenarm aufgetreten. Ursächlich hierfür waren zum einen eine Herzinsuffizienz, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, eine akute Herzinsuffizienz in Verbindung mit einer Bakteriämie und einem septischen Schock, eine periphere Neuropathie sowie eine Endokarditis.

*Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE (Safety-Population; Datenschnitt: 15.09.2017)*

Patienten mit mindestens einem ...	Placebo-Inotersen N = 49	Inotersen-Inotersen N = 85
UE, n (%)	46 (93,9)	76 (89,4)
Schwere UE, n (%)	7 (14,3)	24 (28,2)
SUE, n (%)	11 (22,4)	22 (25,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	2 (4,1)	8 (9,4)
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	5 (5,9)

Abkürzungen: (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

### Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in einem der beiden Studienarme der Studie NEURO-TTR sind in Tabelle 18 aufgeführt. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren in beiden Behandlungsarmen Ermüdung und Diarrhö. Erytheme an der Injektionsstelle traten ausschließlich im Inotersenarm auf (31,3 % versus 0 %). Zudem litten deutlich mehr Patienten im Interventionsarm an Übelkeit (31,3 % vs. 11,7 %). Im Kontrollarm traten häufiger Neuralgien als im Interventionsarm auf (15,0 % versus 2,7 %).



Tabelle 18: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in der Studie NEURO-TTR (Safety-Population)

Preferred Term, n (%)	Placebo N = 60	Inotersen N = 112
Mindestens ein schweres UE jeglichen Grades	60 (100)	111 (99,1)
Erythem an der Injektionsstelle	0 (0)	35 (31,3)
Übelkeit	7 (11,7)	35 (31,3)
Ermüdung	12 (20,0)	28 (25,0)
Diarrhö	12 (20,0)	27 (24,1)
Kopfschmerzen	7 (11,7)	26 (23,2)
Injektionsstellenschmerzen	4 (6,7)	23 (20,5)
Pyrexie	5 (8,3)	22 (19,6)
Peripheres Ödem	6 (10,0)	21 (18,8)
Harnwegsinfektion	12 (20,0)	21 (18,8)
Schüttelfrost	2 (3,3)	20 (17,9)
Stürze	13 (21,7)	19 (17,0)
Myalgie	6 (10,0)	17 (15,2)
Erbrechen	3 (5,0)	17 (15,2)
Anämie	2 (3,3)	15 (13,4)
Verstopfung	6 (10,0)	15 (13,4)
Thrombozytopenie	1 (1,7)	15 (13,4)
Asthenie	8 (13,3)	14 (12,5)
Arthralgie	5 (8,3)	13 (11,6)
Injektionsstellen-Pruritus	0 (0,0)	13 (11,6)
Schwindelgefühl	7 (11,7)	12 (10,7)
Verringerte Anzahl der Blutplättchen	0 (0,0)	12 (10,7)
Muskelschwäche	6 (10,0)	11 (9,8)
Schmerzen in den Extremitäten	8 (13,3)	10 (8,9)
Husten	8 (13,3)	10 (8,9)
Hypoästhesie	6 (10,0)	10 (8,9)
Nasopharyngitis	6 (10,0)	9 (8,0)
Thermische Verbrennung	6 (10,0)	6 (5,4)
Neuralgie	9 (15,0)	3 (2,7)

Abkürzungen: UE: unerwünschte/s Ereignis/se

## Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse sind in Tabelle 19 dargestellt. Im Interventionsarm traten mit 6 % die häufigsten schweren UE in der Systemorganklasse „Herzkrankheiten“ auf. Das häufigste schwere UE im Kontrollarm war mit 7 % in der Systemklasse „Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen“.

Tabelle 19: Schwere UE mit Inzidenz  $n \geq 2$  in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie NEURO-TTR

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term, n (%) <sup>1)</sup>	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Patienten mit mindestens einem schweren UE	13 (21,7)	31 (27,7)
<b>Blut- und Lymphsystemstörungen</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,8)</b>
Thrombozytopenie	0	2 (1,8)
<b>Herzkrankheiten</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>7 (6,3)</b>
Herzinsuffizienz kongestiv	0	2 (1,8)
Vorhofflimmern	1 (1,7)	1 (0,9)
Herzversagen	0	2 (1,8)
Herzversagen akut	0	2 (1,8)
<b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>6 (5,4)</b>
Diarrhö	0	2 (1,8)
<b>Infektionen und Infestationen</b>	<b>3 (5,0)</b>	<b>6 (5,4)</b>
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	<b>4 (6,7)</b>	<b>0</b>
Knöchelfraktur	2 (3,3)	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>4 (3,6)</b>
Kachexie	0	3 (2,7)
<b>Störungen des Nervensystems</b>	<b>3 (5,0)</b>	<b>6 (5,4)</b>
<b>Nieren- und Harnwegserkrankungen</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>5 (4,5)</b>
Niereninsuffizienz	0	2 (1,8)
<b>Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalstörungen</b>	<b>0</b>	<b>3 (2,7)</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>(1,8)</b>

<sup>1)</sup> Auf jeder Ebene (SOC, Preferred Term) wurden Patienten, die mehr als ein schweres unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

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

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind in Tabelle 20 dargestellt. In der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten bei 6 Patienten (5,4 %) im Interventionsarm und bei keinem Patienten (0 %) im Kontrollarm schwerwiegende UE auf. Davon hatten 3 Patienten eine Dehydratation, die bei 2 Patienten zur Hospitalisierung führte. Beide Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis einer Kachexie verstarben daran.

In der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für 6 Patienten (5,4 %) im Interventionsarm beobachtet. Dabei hatten 2 Patienten eine Glomerulonephritis und 2 weitere Patienten zeigten eine akute Nierenschädigung.

*Tabelle 20: SUE mit Inzidenz  $n \geq 2$  in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie NEURO-TTR*

<b>MedDRA Systemorganklasse</b> Preferred Term, n (%) <sup>1)</sup>	<b>Placebo</b> <b>(N = 60)</b>	<b>Inotersen</b> <b>(N = 112)</b>
Patienten mit mindestens einem SUE	13 (21,7)	36 (32,1)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>5 (8,3)</b>	<b>11 (9,8)</b>
Pneumonie	2 (3,3)	2 (1,8)
Bronchitis	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>2 (3,3)</b>	<b>9 (8,0)</b>
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)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>7 (6,3)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>6 (5,4)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>6 (5,4)</b>
Dehydratation	0 (0,0)	3 (2,7)
Kachexie	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>6 (5,4)</b>
Akute Nierenschädigung	0 (0,0)	2 (1,8)
Glomerulonephritis	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>2 (3,3)</b>	<b>3 (2,7)</b>
Orthostasesyndrom	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (2,7)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (1,8)</b>
Thrombozytopenie	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (1,8)</b>
Verwirrheitszustand	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (5,0)</b>	<b>1 (0,9)</b>
Knöchelfraktur	2 (3,3)	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Auf jeder Ebene (SOC, Preferred Term) wurden Patienten, die mehr als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 21: UE von besonderem Interesse in der Sicherheitspopulation der Studie NEURO-TTR

Patienten mit mindestens einem ...	Placebo N = 60	Inotersen N = 112	Relatives Risiko <sup>1)</sup> [95%-KI] p-Wert
okularen UE, das potentiell mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung steht, n (%)	12 (20)	23 (20,5)	1,03 [0,55; 1,92] 0,934
unerwünschten Ereignis einer Thrombozytopenie, n (%)	1 (1,7)	27 (24,1)	14,46 [2,01; 103,84] 0,008
unerwünschten Ereignis einer Beeinträchtigung der Niere, n (%)	6 (10,0)	23 (20,5)	2,05 [0,88; 4,77] 0,094

<sup>1)</sup> Post-hoc-Analyse; wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

Insgesamt wiesen 12 Patienten (20 %) im Kontrollarm und 23 Patienten (20,5 %) im Interventionsarm unerwünschte Ereignisse in der Systemorganklasse Augenerkrankungen auf. Die Ereignisse wurden insgesamt als nicht schwerwiegend eingestuft, sodass kein Behandlungsabbruch daraus resultierte.

Thrombozytopenien traten im Interventionsarm bei 27 Patienten und im Kontrollarm bei einem Patienten (24,1 % versus 1,7 %) auf.

Bei 23 Patienten (20,5 %) im Interventionsarm und bei 6 Patienten (10,0 %) im Kontrollarm wurde mindestens ein UE im Preferred Term Niere beobachtet. Schwerwiegende UE wurden in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei 6 Patienten (5,4 %) im Inotersenarm und keinem Patienten (0 %) im Kontrollarm beobachtet.

## Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Anhand des C-SSRS konnte im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein geringerer Anteil an Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach Baseline (6,3 % versus 16,7 %) beobachtet werden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Tabelle 22: Ergebnisse zur Lebensqualität mittels C-SSRS für die Studie NEURO-TTR (Safety-Population)

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Patienten mit einer Ja-Antwort bei einer Erhebung nach Baseline, n (%)	10 (16,7)	7 (6,3)
<b>Post-Baseline-Erhebung</b>		
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)

Studie NEURO-TTR	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Patienten mit einem Baselinewert und einem Messwert im Studienverlauf für Suizidgedanken, n	59	110
Therapiebedingte Suizidgedanken, n (%)	3 (5,1)	6 (5,5)
Patienten mit einem Baselinewert von 0–3 und einem Messwert für Suizidgedanken, n	58	108
Therapiebedingte schwerwiegende Suizidgedanken, n (%)	1 (1,7)	0
Patienten mit einem Baselinewert von 0 und einem Messwert im Studienverlauf für Suizidgedanken, n	51	100
Entstehung von schweren Suizidgedanken, n (%)	1 (2,0)	0
Patienten mit einem Baselinewert und einem Messwert im Studienverlauf für suizidales Verhalten, n	59	110
Verbesserung in Suizidgedanken im Vergleich zu Baselinewert, n (%)	6 (10,2)	10 (9,1)
Patienten ohne suizidales Verhalten zum Baselinewert und einem Messwert im Studienverlauf für suizidales Verhalten, n	57	109
Entstehung von suizidalem Verhalten, n (%)	0	0

## 2.6.6 Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte

Subgruppenanalysen waren geplant für die beiden primären Endpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN für folgende Variablen: V30M-TTR-Mutation, Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre), Ethnie (weiß / nicht weiß), Geschlecht, Region Nordamerika / Europa / Südamerika und Australasien), frühere Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal, Krankheitsstadium (1/2), CM-ECHO-Set (eingeschlossen / nicht eingeschlossen). Die im SAP geplanten Subgruppenanalysen für den primären, aber nicht patientenrelevanten Endpunkt mNIS+7 werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Für das Dossier wurden insgesamt 996 Interaktionstests durchgeführt.

Signifikante ( $p$ -Wert  $\leq 0,05$ ) Interaktionstests fanden sich für einzelne Subdomänen des Norfolk-QoL-DN und für sekundäre Endpunkte. Die entsprechenden Subgruppenanalysen wurden post-hoc für das Dossier durchgeführt:

- Norfolk-QoL-DN: Symptoms; mit Region (Woche 66) ( $p = 0,016$ ) (gleichgerichtete Effekte)
- Norfolk-QoL-DN: Symptoms; mit vorhergehender Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (Woche 66) ( $p = 0,024$ ) (gleichgerichtete Effekte)
- Norfolk-QoL-DN: Activities of Daily Living; mit Alter (Woche 66) ( $p = 0,050$ ) (gleichgerichtete Effekte)
- Norfolk-QoL-DN: Activities of Daily Living; mit Krankheitsstadium (Woche 35) ( $p = 0,021$ ) (nicht gleichgerichtete Effekte)
- Norfolk-QoL-DN: Autonomic Neuropathy; mit Alter (Woche 66) ( $p = 0,023$ ) (nicht gleichgerichtete Effekte)
- Norfolk-QoL-DN: Small Fiber Neuropathy; mit Alter (Woche 66) ( $p = 0,041$ ) (nicht gleichgerichtete Effekte)

- Norfolk-QoL-DN: Symptoms; Patienten im Krankheitsstadium 1 mit Region (Woche 66) ( $p = 0,008$ ) (nicht gleichgerichtete Effekte)
- Norfolk-QoL-DN: Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy; Patienten im Krankheitsstadium 2 mit CM-ECHO-Set (Woche 35) ( $p = 0,012$ ) (gleichgerichtete Effekte)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; mit Region ( $p = 0,043$ ) (nicht gleichgerichtet)
- SF-36: körperliche Summenskala (PCS); mit Region (Woche 65) ( $p = 0,031$ ) (gleichgerichtet)
- SF-36: psychische Summenskala (MCS); mit Region (Woche 65) ( $p = 0,034$ ) (nicht gleichgerichtet)
- SF-36: psychische Summenskala (MCS); mit vorhergehender Behandlung mit Tafamidis/Diflunisal (Woche 65) ( $p = 0,04$ ) (nicht gleichgerichtet)

Für die Endpunkte polyneuropathische Symptome (PND) und Columbia Suicide Severity Rating Scale wurden Subgruppenanalysen ausschließlich anhand der Responderanalysen durchgeführt, weshalb auf die Darstellung verzichtet wird.

## 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Inotersen

Gemäß Zulassung ist Inotersen (Tegsedi®) indiziert zur Behandlung von Polyneuropathien der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR). Inotersen (Tegsedi®) erhielt am 31.05.2018 eine positive Opinion. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) wurde am 06. Juli 2018, im Rahmen einer beschleunigten Prüfung (accelerated assessment), erteilt. Am 01. Oktober 2018 wurde der Wirkstoff erstmalig in Verkehr gebracht.

Die Studienpopulation der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen pivotalen Zulassungsstudie NEURO-TTR entspricht im Wesentlichen der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation [8]. Jedoch bildet die Studienpopulation zu einem verhältnismäßig geringen Teil Patienten mit Polyneuropathien im Stadium 2 ab (33 %). Stadium 1 ist gekennzeichnet von milden neuropathischen Symptomen in den unteren Gliedmaßen ohne Einschränkung der Bewegungsfähigkeit. In Stadium 2 ist eine Gehhilfe zur Aufrechterhaltung der Bewegungsfähigkeit notwendig und in Stadium 3 sind die Patienten bettlägerig oder auf einen Rollstuhl angewiesen. Patienten im Endstadium der Erkrankung wurden in der Studie nicht betrachtet.

Insgesamt gab es 24 Studienzentren in der Studie NEURO-TTR. Davon lagen 9 Studienzentren in den USA und 10 Zentren in Europa. Eine Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext kann angenommen werden.

### 3.2 Design und Methodik der Studie

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotalen Zulassungsstudie NEURO-TTR. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie, welche 172 behandelte Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) umfasste. Der Datenschnitt der Studie war der 28. März 2017.

Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit hATTR-PN. Das primäre Zielkriterium der Studie war es, die Veränderung des Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) und des Gesamtwertes des Fragebogens Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN) nach 65 Wochen Behandlung zu bewerten.

Die Studie begann mit einer bis zu 6-wöchigen andauernden Screeningphase. Insgesamt wurden 173 Patienten randomisiert, wovon 113 Probanden auf die Behandlung mit Inotersen und 60 Probanden auf die Behandlung mit Placebo zugeordnet wurden (Zuteilungsverhältnis 2:1). 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-Mutation.

Ein Patient im Inotersenarm hatte die Behandlung mit der Studienmedikation nicht erhalten. Nach Erhebung der Baselinewerte folgte die Behandlungsphase von 65 Wochen. Nach Abschluss der Behandlung konnten die Patienten in die NEURO-TTR-Open-Label-Extension-Studie (NEURO-TTR-OLE, CS3) wechseln (n = 114 Patienten; mediane Behandlungszeit betrug ungefähr 310 Tage im Placebo-Inotersenarm und 432 Tage im Inotersen-Inotersenarm) oder eine

Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. Patienten in der Nachbeobachtungsphase hatten ihre letzte Visite in Woche 91.

Am Protokoll der Studie NEURO-TTR wurden eine Reihe von Änderungen im Studienverlauf vorgenommen. Insgesamt gab es 9 Amendments, wobei die Protokolländerungen u. a. die Definition der Endpunkte, die Fallzahl, statistische Aspekte, Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswertungspopulationen umfassten. Der zweite primäre Endpunkt Norfolk-QoL-DN wurde erst im 2. Amendment vom 05. März 2013 von einem wesentlichen sekundären Endpunkt als co-primärer Endpunkt definiert. Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte 10 Tage nach der Veröffentlichung des 2. Amendments, d. h. wesentliche Änderungen in den Ein- und Ausschlusskriterien wurden nach Einschluss der ersten Patienten vorgenommen. Zudem wurde mit Protokolländerung 7 vom 16. November 2015 die ursprüngliche Fallzahlplanung von ungefähr 195 Patienten auf ungefähr 135 Patienten für die Randomisierung reduziert. Inwieweit die Protokolländerungen relevante Auswirkungen auf die für die Nutzenbewertung berücksichtigten Ergebnisse haben, kann nicht beurteilt werden, da keine Angaben vorliegen, wie viele Patienten zu den Zeitpunkten der Protokolländerungen bereits eingeschlossen waren.

### **Studienpopulation**

Das mediane Alter der Studienpopulation betrug im Interventionsarm 62 Jahre und im Kontrollarm 63 Jahre. In beiden Behandlungsarmen wurde ein höherer Anteil an Männern eingeschlossen (68 % Männer vs. 31 % Frauen). Insgesamt hatten 58 % der Patienten zuvor eine Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal. Gemäß Klassifikation zu Baseline befanden sich im Kontrollarm im Vergleich zum Interventionsarm numerisch mehr Patienten im Krankheitsstadium 1 der Erkrankung (70 % vs. 66 %). Der Unterschied spiegelt sich auch im PND-Score wider, der ein Maß für die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten darstellt und die Gehfähigkeit abbildet. So wies gemäß PND ein größerer Anteil an Patienten der Kontrollgruppe (38 %) im Vergleich zur Interventionsgruppe (29 %) keine motorischen Störungen (= PND-Stadium 1) auf. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts war die Kardiomyopathie eine der häufigsten Erkrankungen und trat häufiger im Inotersenarm als im Placeboarm auf (40 % vs. 37 %). Signifikante Interaktionstests fanden sich ausschließlich für sekundäre Endpunkte, hierbei war jedoch kein einheitliches Muster erkennbar. Andere Baseline-Charakteristika wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

### **Studienmedikation**

In der Studie NEURO-TTR betrug die mediane Behandlungsdauer bezogen auf jegliche Studienmedikation 449 Tage in beiden Studienarmen. Die Patienten konnten nach Beendigung der Studie in die Open-Label-Extension-Studie eintreten oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. Insgesamt brachen im Interventionsarm 26 (23 %) Patienten die Einnahme der Studienmedikation ab. Im Vergleich dazu brachen 8 (13 %) Patienten im Kontrollarm die Behandlung ab. Häufigster Grund für den Abbruch der Studienmedikation im Interventionsarm war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Folgetherapien wurden nicht detaillierter beschrieben.



## **Verzerrungspotential der Studie**

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Kritisch anzumerken bleibt, dass die Primäranalyse auf allen randomisierten Patienten basieren sollte, unabhängig davon, ob sie die intendierte Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben. In der vorliegenden Studie NEURO-TTR basiert die Primäranalyse jedoch auf der FAS-Population. Die FAS-Population entspricht allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation (Inotersen oder Placebo) erhalten haben und einen Baselinewert sowie mindestens einen Wert nach dem Baselinewert für die beiden primären Wirksamkeitsendpunkte vorweisen konnten. Die FAS-Population umfasste 98,3 % der randomisierten Patienten der Kontrollgruppe und 93,8 % der randomisierten Patienten der Interventionsgruppe. Es kann zwar argumentiert werden, dass der Ausschluss von Patienten, die nicht dosiert wurden, nicht durch die Behandlung beeinflusst wurde, dennoch ist die Auswertung nicht einer Auswertung gemäß ITT gleichzusetzen. Der Ausschluss von Patienten ohne Post-Baseline-Werte im mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN von allen Wirksamkeitsanalysen ist nicht akzeptabel, da dies die Ergebnisse verzerren kann. Die primäre Analyse anhand des MMRM-Modells birgt folgende Mängel: Eine ungleiche Anzahl von Patienten in den Behandlungsarmen wurde von der FAS-Population ausgeschlossen (6 Patienten im Interventionsarm (6,2 %) versus 1 Patient im Kontrollarm (1,7 %)). Aufgrund des höheren Anteils an Patienten mit frühzeitigem Therapieabbruch in der Interventionsgruppe besteht das Risiko einer Überschätzung des eigentlichen Behandlungseffekts, da UE der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch waren. Zudem besteht das Risiko einer möglichen Entblindung, da Reaktionen an der Injektionsstelle als eine der häufigsten Nebenwirkungen nur bei Patienten im Interventionsarm aufgetreten sind.

## **3.3 Wirksamkeit**

### **Mortalität**

Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.

### **Morbidität**

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten für die Endpunktkategorie Morbidität ein. Die Nachweise zur Erfassung der Morbidität basieren im Wesentlichen auf Veränderungen der polyneuropathischen Symptome anhand verschiedener Scores (NIS, NIS-LL, NIS+7, mNIS+7, +7, m+7, NSC, PND). Für die Veränderungen der polyneuropathischen Symptome wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der PND-Score als relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Da es sich bei den NIS-Systemen (NIS, NIS-LL, NIS+7, mNIS+7, +7, m+7) und dem NSC um Endpunkte mit nicht patientenrelevanten Komponenten basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) handelt, werden sie als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft (siehe Kapitel 2.5.1 und 2.5.2). Vor diesem Hintergrund werden die Veränderungen der polyneuropathischen Symptome anhand der NIS-Systeme und des NSC in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

### PND-Score

Der PND-Score gibt eine Einschätzung der Gehfähigkeit eines Patienten an und spiegelt so die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten wider. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm befanden sich die Patienten vorwiegend in den Stadien 1, 2 oder 3 zum Studienbeginn. Im Kontrollarm befanden sich im Vergleich zum Interventionsarm zu Baseline numerisch mehr Patienten im Stadium 1 der Erkrankung (38 % vs. 29 %). Demnach konnte sich ein numerisch größerer Teil der Patienten im Kontrollarm nicht verbessern, weil die Patienten bereits zu Baseline gehfähig ohne Gehhilfe waren. In Woche 65 konnte für einen höheren Anteil an Patienten im Interventionsarm (10,5 %) eine Verbesserung im PND-Wert im Vergleich zu den Patienten im Kontrollarm (3,8 %) beobachtet werden. Gleichbleibend blieben zu Woche 65 ungefähr 71 % der Patienten im Kontrollarm und 65 % der Patienten im Interventionsarm. Ungefähr 25 % der Patienten zeigten sowohl im Kontrollarm als auch im Interventionsarm eine Verschlechterung von Baseline zu Woche 65. Die deskriptive Auswertung basiert auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Placebo oder Inotersen). Der Anteil der Patienten in der Auswertung lag dabei bezogen auf die ITT-Population zu Woche 65 in der Interventionsgruppe bei nur 76 % und in der Kontrollgruppe bei 87 %. Der hohe Anteil an fehlenden Daten unter Inotersen wird kritisch gesehen und ist mit einem hohen Verzerrungspotential für die Ergebnisse verbunden.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Basierend auf dem hohen Verzerrungspotential und der eingeschränkten Vergleichbarkeit zu Baseline zwischen den Studienarmen lassen die Daten zum PND keine validen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von Inotersen in Bezug auf die Gehfähigkeit zu.

## **3.4 Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Norfolk-QoL-DN und dem generischen Fragebogen SF-36 erhoben. Die Rücklaufquoten beider Instrumente bezogen auf die ITT-Population lagen nach Behandlungsende für den Inotersenarm bei 74 % und für den Kontrollarm bei > 80 %, sodass aufgrund von fehlenden Werten von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden muss. Dennoch ist positiv hervorzuheben, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Behandlungsende erhoben wurde und in die Bewertung einfließen konnte. Zudem wurde die Lebensqualität auch über Behandlungsende hinaus in der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE erhoben, was ausdrücklich begrüßt wird.

### **Norfolk-QoL-DN**

Bei dem Norfolk-QoL-DN handelt es sich um den zweiten primären Endpunkt der Studie NEURO-TTR. Änderungen gegenüber dem Ausgangswert im Norfolk-QoL-DN-Gesamtscore zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Inotersen in Woche 66 (LSM-Differenz 11,68 [95%-KI: -18,29; -5,06],  $p = 0,0006$ ). Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung während der Behandlungsphase wurde Hedges'  $g$  herangezogen, da für den Norfolk-QoL-DN keine validen MID (Minimal Important Difference) vorliegen. Die Effekte liegen jedoch basierend auf Hedges'  $g$  unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2 und sind damit klinisch nicht relevant.

### **SF-36**

Anhand der Ergebnisse des SF-36 konnten statistisch signifikante Vorteile zu Woche 65 im Inotersenarm im Vergleich zum Placeboarm für den körperlichen Summenscore (PCS) beobachtet werden. Die Effekte liegen jedoch basierend auf Hedges' g unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2 und sind damit klinisch nicht relevant.

Auch für den psychischen Summenscore (MCS) konnten Verbesserungen in Woche 65 im Inotersenarm im Vergleich zum Placeboarm beobachtet werden, allerdings war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Bei hohem Verzerrungspotential zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – gemessen mittels Norfolk-QoL-DN und SF-36 – zwischen der Behandlung mit Inotersen und Placebo. Basierend auf Hedges' g sind die Effekte jedoch klinisch nicht relevant.

## **3.5 Sicherheit**

Die Sicherheitspopulation umfasst 172 Patienten, wovon 112 dem Studienarm Inotersen und 60 dem Studienarm Placebo zugeordnet waren. Die mediane Behandlungsdauer bezogen auf jegliche Studienmedikation (Placebo oder Inotersen) betrug 449 Tage in beiden Studienarmen. Zur Quantifizierung des relativen Effekts wurden relative Risiken als Effektschätzer berichtet. Das Verzerrungspotential der Sicherheitspunkte wird als hoch eingeschätzt. In den zusammengefassten Kategorien zeigt sich, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Inotersenarm häufiger auftraten (21,7 % versus 32,1 % für Kontroll- bzw. Interventionsarm). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten statistisch signifikant häufiger im Inotersenarm als im Kontrollarm auf (3,3 % versus 14,3 %). Todesfälle während der Studie traten bei keinem Patienten im Kontrollarm und bei 5 (4,5 %) Patienten im Inotersenarm auf. Insgesamt traten 10 Todesfälle im Inotersenarm (n = 5 in der placebokontrollierten Studie NEURO-TTR und 5 in der unkontrollierten einarmigen Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE) bis zum letzten durch die EMA geforderten Datenschnitt vom 15. September 2017 auf.

Bei den UE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % gehörten zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen in beiden Behandlungsarmen Ermüdung und Diarrhö. Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem, Juckreiz, Schwellung, Hautausschlag, Verhärtung, Blutergüsse und Blutungen) traten ausschließlich im Inotersenarm auf (31,3 % versus 0 %). Zudem litten deutlich mehr Patienten im Interventionsarm an Übelkeit (31,3 % vs. 11,7 %). Im Kontrollarm traten häufiger Neuralgien als im Interventionsarm auf (15,0 % versus 2,7 %).

Der pU klassifizierte okuläre unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen, Thrombozytopenien und Beeinträchtigungen der Niere als UE von besonderem Interesse. Insgesamt wiesen 20 % der Patienten im Kontrollarm und 20,5 % der Patienten im Interventionsarm unerwünschte Ereignisse in der Systemorganklasse Augenerkrankungen auf. Thrombozytopenien traten im Interventionsarm bei 24,1 % der Patienten und im Kontrollarm bei 1,7 % der Patienten auf. Bei 20,5 % der Patienten im Interventionsarm und bei 10,0 % der Patienten im Kontrollarm wurde mindestens ein UE im Preferred Term Niere beobachtet.

### **Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)**

Der pU verwendete zusätzlich im Rahmen der Sicherheit die C-SSRS zur Erfassung der Suizidalität und von selbstverletzendem Verhalten. Aufgrund der unklaren Operationalisierung und der fehlenden Darstellung der Baselinedaten kann keine Aussage abgeleitet werden.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Allgemeine Unsicherheiten zur Sicherheit von Inotersen ergeben sich aus den begrenzten langfristigen Sicherheitsdaten.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Inotersen zählen Ereignisse im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle (50,9 %). Andere am häufigsten berichtete Nebenwirkungen mit Inotersen waren Übelkeit (31,3 %), Anämie (27,7 %), Kopfschmerz (23,2 %), Fieber (19,6 %), peripheres Ödem (18,8 %), Schüttelfrost (17,9 %), Erbrechen (15,2 %), Thrombozytopenie (13,4 %) und verminderte Thrombozytenzahl (10,7 %). Es wurde ein Ungleichgewicht hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Inotersenarm ohne Auftreten tödlicher Ereignisse im Kontrollarm beobachtet.

Insgesamt wird die Interpretation der Sicherheitsdaten dadurch erschwert, dass die Grunderkrankung selbst verschiedene Symptome aufweist, die sich mit den Nebenwirkungen von Inotersen überschneiden.

## **4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Inotersen ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose-Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2. Im Stadium 1 der Erkrankung kann der Patient noch ohne Hilfe gehen, während im Stadium 2 der Patient eingeschränkt gehfähig ist und Hilfe benötigt. Die Nutzenbewertung von Inotersen basiert auf der zulassungsbegründenden Studie NEURO-TTR [CS2 (ISIS 420915-CS2)], einer doppelt verblindeten, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie der Phase II/III. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal vs. keiner derartigen Behandlung, Krankheitsstadium 1 vs. 2 und einer Val30Met-Mutation des TTR-Gens vs. Nicht-Val30Met-Mutation. Das Zuteilungsverhältnis lag bei 2:1 (Inotersen:Placebo).

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

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR

Endpunkt	Placebo vs. Inotersen		Effekt
<b>Morbidität</b>			
PND-Score <sup>1)</sup> , n (%)	52 (88,1)	86 (81,1)	n. e.
Baseline			
1, n (%)	23 (38,3)	32 (28,6)	n. e.
2, n (%)	19 (31,7)	42 (37,5)	n. e.
3, n (%)	15 (25,0)	30 (26,8)	n. e.
4, n (%)	3 (5,0)	8 (7,1)	n. e.
Woche 65			
verbessert, n (%)	2 (3,8)	9 (10,5)	n. e.
gleichbleibend, n (%)	37 (71,2)	56 (65,1)	n. e.
verschlechtert, n (%)	13 (25,0)	21 (24,4)	n. e.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Norfolk-QoL-DN <sup>1)2)</sup> , n	52	84	
Veränderung von Baseline bis Woche 66 <sup>2)</sup> . MW (SD)	10,77 (21,13)	-0,08 (18,97)	$\uparrow$ <sup>3)</sup>
Differenz LSM [95%-KI]; p-Wert	11,68 [-18,29; -5,06]; p < 0,001		
SF-36 <sup>1)3)</sup> , n	51	84	
PCS <sup>4)5)</sup> MW (SD)	-3,71 (8,50)	0,30 (6,63)	$\uparrow$ <sup>3)</sup>
Differenz LSM [95%-KI]; p-Wert	3,59 [1,07; 6,12]; p = 0,006		
MCS <sup>4)5)</sup> MW (SD)	-0,97 (9,24)	1,02 (7,72)	
Differenz LSM [95%-KI]; p-Wert	2,42 [-0,37; 5,22]; p = 0,088		$\leftrightarrow$

Endpunkt	Placebo vs. Inotersen		Effekt
<b>Sicherheit</b>			
Schwere UE, n (%)	13 (21,7)	31 (27,7)	↔
Relatives Risiko <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert	1,28 [0,72; 2,25]; p = 0,397		
Schwerwiegende UE, n (%)	13 (21,7)	36 (32,1)	↔
Relatives Risiko <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert	1,48 [0,85; 2,57]; p = 0,161		
UE mit Abbruch der Studienmedikation, n (%)	2 (3,3)	16 (14,3)	↓
Relatives Risiko <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert	4,29 [1,02; 18,02]; p = 0,047		
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	5 (4,5)	n. e.

<sup>1)</sup> Die Auswertung basiert auf der FAS-Population. Datenschnitt: 28.03.2017

<sup>2)</sup> Veränderung von Baseline bis Woche 66. Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

<sup>3)</sup> Basierend auf Hedges' g ist der Effekt klinisch nicht relevant.

<sup>4)</sup> Veränderung von Baseline bis Woche 65. Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

<sup>5)</sup> PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.

<sup>6)</sup> Post-hoc-Analyse. Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; n. e.: nicht evaluierbar; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; Norfolk-QoL-DN: Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy; PCS: Physical Component Summary; PND: Polyneuropathy Disability; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form (36) Health Survey; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

## Referenzen

1. **Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al.** First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
2. **Akcea Therapeutics Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Inotersen (Tegsedi); Modul 4 A; Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2018.
3. **Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al.** Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
4. **Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al.** Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379(1):22-31.
5. **Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al.** Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama* 2013;310(24):2658-2667.
6. **Bril V.** NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol* 1999;41 Suppl 1:8-13.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Tegsedi: European public assessment report EMEA/H/C/004782/0000 [online]. 31.05.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. **European Medicines Agency (EMA).** Tegsedi: European public assessment report; Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Akcea Therapeutics) [online]. 06.08.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 30.10.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_de.pdf).
9. **Ionis Pharmaceuticals.** Modified NIS+7 Quality Manual; Version 3 [unveröffentlicht]. 2016.
10. **Ionis Pharmaceuticals.** 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
11. **Ionis Pharmaceuticals.** 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); Inotersen (ISIS 420915-CS2); Clinical study report [unveröffentlicht]. 02.10.2017.
12. **Ionis Pharmaceuticals.** 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); Inotersen (ISIS 420915-CS2); Clinical study report; Kapitel 16.1.1: Protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 03.06.2016.



13. **Ionis Pharmaceuticals.** 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); Inotersen (ISIS 420915-CS2); Clinical study report; Kapitel 16.1.9: Documentation of statistical methods [unveröffentlicht]. 21.04.2017.
14. **Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al.** The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168(12):1266-1277.
15. **Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al.** Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci* 2014;344(1-2):121-128.
16. **Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al.** The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther* 2005;7(3):497-508.
17. **Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI.** 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. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):1075-1086.
18. **Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al.** Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19(2):104-114.