Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patisiran (ONPATTRO®)

Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

Modul 4 A

ONPATTRO® wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 33
4.2.1 Fragestellung ... 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 36
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 39
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 43
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 74
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 78
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 90
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 92
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 93
4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 94
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 148
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen ... 161
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 189

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation 197
4.3.1.3.2.2 Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation 197
4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation 214
4.3.1.3.2.4 Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation 216
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 220
4.3.2 Weitere Unterlagen 225
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 225
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 225
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 225
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 226
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 226
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 228
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 229
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 229
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 229
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 230
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 230
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 231
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 231
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 231
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 232
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 232
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 232
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 233
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 233
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 234
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 234
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 234
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 261
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 261
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 261
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 261
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 261
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 262
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 263
4.7 Referenzliste 264
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 274
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 278

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 280
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 281
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 283
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 298

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 26
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 36
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika 44
Tabelle 4-5: Komponenten und *Scoring* des mNIS+7 und des NIS+7 48
Tabelle 4-6: Bildung des Norfolk QoL-DN-Gesamt-*Scores* und der Subdomänen 61
Tabelle 4-7: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes 71
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 94
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten der mNIS+7 *Weakness*-Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-22: Ergebnisse der binären Analyse I zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-23: Ergebnisse der binären Analyse I zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-24: Ergebnisse der binären Analyse I zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten der mNIS+7 *Weakness*-Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-25: Ergebnisse der binären Analyse II zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-26: Ergebnisse der binären Analyse II zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-27: Ergebnisse der binären Analyse II zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten der mNIS+7 *Weakness*-Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 112

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI 117

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT 120

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31 123

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand der Einzelkomponenten des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-42: Operationalisierung von der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS 129

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-45: Ergebnisse der binären Analyse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung 135

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-48: Übersichtstabelle zur Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer aus der mITT-Population nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* beurteilt anhand der FAP-Klassifizierung 137

Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung 139

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration 141

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-53: Ergebnisse der binären Analyse bezüglich der Verbesserung der kardialen Symptomatik auf Basis des Schwellenwertes von 3.000 ng/L der NT-proBNP-Serumkonzentration aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-54: Ergebnisse der binären Analyse bezüglich der Verschlechterung der kardialen Symptomatik auf Basis des Schwellenwertes von 3.000 ng/L der NT-proBNP-Serumkonzentration aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-55: Operationalisierung von der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN 148

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Norfolk QoL-DN Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-59: Ergebnisse zur binären Analyse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN (Gesamt-*Scores*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-60: Ergebnisse zur binären Analyse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN (Einzelkomponenten-*Scores*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS 158

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS 159

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-64: Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse 161

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Übersicht der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, welche bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer auftraten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Nebenwirkungen – SUE, welche bei ≥ 2 % der Studienteilnehmer auftraten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, welche zum Therapieabbruch führten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, welche zum Tod führten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Nebenwirkungen 186

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 186

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 188

Tabelle 4-75: p-Interaktionswerte zu Subgruppenanalysen der APOLLO-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 198

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 214

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Auftreten von unerwünschten Ereignissen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 226

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 226

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 227

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 227

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 228
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 230
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 230
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 231
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 232
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 239
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 261
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APOLLO (ALN-TTR02-004) 283
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APOLLO (ALN-TTR02-004) 299

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche 77

Abbildung 4-3: Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer der mITT-Population nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* beurteilt anhand der FAP-Klassifizierung 138

Abbildung 4-4: Veränderung der Lebensqualität der mITT-Population nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* gemessen anhand der Norfolk QoL-DN-*Scores* (Gesamt-*Score* und *Score* der Einzelkomponenten) 153

Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie APOLLO (ALN-TTR02-004)..... 297

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	Absolute Risikodifferenz (*Absolute Risk Difference*)
ARI	Absolute Risikoerhöhung (*Absolute Risk Increase*)
ARR	Absolute Risikoreduktion (*Absolute Risk Reduction*)
BSC	*Best Supportive Care*
bzw.	Beziehungsweise
CMAP	Muskelsummenpotenzial (*Compound Muscle Action Potential*)
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COMPASS-31	*Composite Autonomic Symptom Score*-31
C-SSRS	*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL	distale Latenz (*Distal Latency*)
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D VAS	*European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale*
etc.	*Et cetera*
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Neuropathy*)
FDA	*Food and Drug Administration* (Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten)
g	Gramm
GCP	Gute klinische Praxis (*Good Clinical Practice*)
ggf.	Gegebenenfalls
Halbs.	Halbsatz
hATTR-Amyloidose	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HRdb	Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung (*Heart Rate Response to Deep Breathing*)
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRS	*Interactive Response System*
ITT	*Intention to treat*

Abkürzung	**Bedeutung**
i.v.	intravenös
IVRS	*Interactive Voice Response System*
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KPS	*Karnofsky Performance Status*
l	Liter
LS	*Least Squares*
mBMI	*Modified Body Mass Index*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
mg	Milligramm
MCID	Minimale klinische Relevanzschwelle (*Minimal Clinically Important Difference*)
min	Minute
mITT	*Modified Intention To Treat*
MMRM	*Mixed-Effects Model Repeated Measures*
mNIS+7	*Modified Neuropathy Impairment Score* +7
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCS	*Nerve Conduction Studies*
nds	*Normal Deviates*
NIS	*Neuropathy Impairment Score*
NIS+7	*Neuropathy Impairment Score* +7
NIS-LL	NIS-*Lower Limbs*
NIS-R	NIS-*Reflexes*
NIS-S	NIS-*Sensation*
NIS-W	NIS-*Weakness*
Norfolk QoL-DN	*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	*New York Heart Association*
PBP	Lageabhängiger Blutdruck (*Postural Blood Pressure*)
PND	*Polyneuropathy Disability*

Abkürzung	**Bedeutung**
OD	*Orphan Drug*
OR	*Odds Ratio*
QST	*Quantitative Sensory Testing*
PRO	*Patient-reported Outcomes*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	*Risk Difference*
R-ODS	*Rash-Built Overall Disability Score*
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	*Standard Deviation*
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNAP	Sensorisches Nervenaktionspotenzials (*Sensory Nerve Action Potential*)
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
T10MWT	*Timed 10-Meter Walk Test*
TTR	Transthyretin
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
V30M	Valin30Methionin
VerfO	Verfahrensordnung
VDT	Vibrationsdetektionsschwelle (*Vibration Detection Threshold*)
WHO	*World Health Organization*
z. B.	Zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Patisiran zur Behandlung der hereditäreren Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des *Orphan Drug* (OD)-Status des Arzneimittels als belegt. Daher ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Patisiran in der oben genannten Indikation im Vergleich zur Kontrolltherapie der pivotalen Zulassungsstudie ALN-TTR02-004 (APOLLO-Studie) gemäß § 35a SGB V zu bewerten.

Die APOLLO-Studie ist eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie (*Randomised Controlled Trial*, RCT). In der Studie waren erwachsene Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer Mutation im Transthyretin-Gen an einer durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene Polyneuropathie leiden. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer (56 %) wies dabei neben der krankheitsbedingten Polyneuropathie auch eine kardiale Manifestation der Erkrankung auf. Die Teilnehmer der APOLLO-Studie wurden entweder mit Patisiran (Interventionsarm) oder mit Placebo (Kontrollarm) behandelt. In beiden Armen war eine zusätzliche symptombezogene supportive Therapie erlaubt.

Die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Patisiran in der Indikation hATTR-Amyloidose erfolgt unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitte 4.3 und 4.4).

- Mortalität
    - Endpunkte zu dieser Nutzendimension wurden nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* dargestellt.
- Morbidität
    - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des *Modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7)
    - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des *Neuropathy Impairment Score* +7 (NIS+7)
    - Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des *Modified Body Mass Index* (mBMI)
    - Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des *Timed 10-Meter Walk Test* (T10MWT)

  - Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS)-31
  - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale* (EQ-5D VAS)
  - Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der Familiären Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Neuropathy*, FAP)-Klassifizierung
  - Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der N-terminalen pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)-Serumkonzentration

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN) Fragebogens
  - Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des *Rash-Built Overall Disability Score* (R-ODS)

- Nebenwirkungen
  - Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE)
  - Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
  - Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligungserklärung führten
  - Auftreten von UE, die zum Tod führten
  - Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS).

Datenquellen

Bei der Erstellung eines Nutzendossiers von Arzneimitteln mit OD-Status muss gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keine Studienrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Zur Unterstützung der Ergebnisse der pivotalen APOLLO-Zulassungsstudie wurden dennoch sowohl eine bibliographische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Diese dienten der Sicherstellung, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Patisiran herangezogen werden kann.

Für die Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen wie interne Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers verwendet. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane-CENTRAL* durchgeführt. Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Plattform* (*ICTRP*) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien untersucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein-/ Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene (≥ 18 Jahre) hATTR-Amyloidose-patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz zur Fachinformation von Patisiran muss bestehen [1]
Intervention	Therapie mit Patisiran gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Patisiran	Zielintervention der Nutzenbewertung muss gegeben sein
Vergleichs-therapie	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei *Orphan Drugs* durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungs-studie, bei der die Vergleichstherapie eine symptombezogene, palliative und supportive Therapie darstellt
Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimen-sionen nach § 5 Absatz 2 AM-NutzenV [2]
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Bei Arzneimitteln mit *Orphan Drug*-Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine RCT (APOLLO) handelt

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studiendauer	18 Monate	Kürzer als 18 Monate	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der pivotalen Zulassungsstudie
Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report*, unsystematische Übersichtsarbeit)	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Die Operationalisierungen der einzelnen, im Dossier dargestellten Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität, Lebensqualität* und *Verträglichkeit* sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: Zum Beispiel

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Patisiran durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist daher gemäß der VerfO des G-BA (5. Kapitel, Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) *per se* nicht notwendig. Dennoch wurde im vorliegenden Dossier die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der Vollständigkeit halber durchgeführt. Die hieraus resultierenden Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Die Bewertung zur Aussagekraft der Nachweise, welche durch die APOLLO-Studie generiert wurden, war in zwei Schritte unterteilt. Im ersten Schritt erfolgte die Bewertung auf Studienebene, um im darauffolgenden zweiten Schritt die Aussagekraft auf Endpunktebene zu prüfen. Da die pivotale Zulassungsstudie APOLLO eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie ist, war ein direkter Vergleich der Patisiran-Behandlung mit der Kontrolltherapie der Studie möglich. Insbesondere durch das doppelt-verblindete Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als *niedrig* eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet, die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2).

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und der Patientenfluss der Studie wurde in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E).

Synthese der Ergebnisse

Die Ergebnisse beider Studienarme bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wurden einander vergleichend gegenübergestellt. Hierzu wurden die Endpunkte und deren Ergebnisse den in der VerfO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (*Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte wurden ergänzend detaillierte Subgruppenanalysen, welche einen Beleg für eine Effektmodifikation (p-Interaktionswert < 0,05) zeigten, dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5). Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen für einige Endpunkte durchgeführt, um die Robustheit des aus der Hauptanalyse ersichtlichen therapeutischen Effekts zu bestätigen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf Grundlage einer einzigen randomisierten klinischen Studie erfolgte.

Evidenzstufe der APOLLO-Studie

Die Nachweise zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Patisiran beruhen auf den Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie (APOLLO) und entsprechen somit dem Evidenzgrad Ib.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Patisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 gilt durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Patisiran basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie APOLLO.

Die nachfolgend dargestellten und betrachteten Endpunktergebnisse der APOLLO-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Zielpopulation).

Mortalität

Endpunkte zur Nutzendimension *Mortalität* wurden in der zugrunde liegenden pivotalen Zulassungsstudie APOLLO nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgte im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen*.

Morbidität

Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 und des NIS+7

In der Studie wurde die polyneuropathische Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer primär anhand der *Score*-Änderung des mNIS+7, aber auch anhand der *Score*-Änderung des NIS+7 erfasst und quantifiziert. Dabei stellte die Bewertung der polyneuropathischen Symptomatik anhand des mNIS+7 den primären Endpunkt der APOLLO-Studie dar. Die Ergebnisse beider Gesamt-*Scores* zeigten einen signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g* des mNIS+7 Gesamt-*Score*: -1,71 (95 %-KI: -2,07; -1,34); NIS+7 Gesamt-*Score* - *Hedges' g*: -1,35 (95 %-KI: -1,69; -1,02)]. Dabei belegten die Mittelwertsveränderungen der Gesamt-*Scores* von mNIS+7 und NIS+7 nach 18 Monaten Studienmedikation im Vergleich zu den *Scores* bei *Baseline* eindeutig, dass im Gegensatz zur Kontrolltherapie die Behandlung mit Patisiran die normalerweise rasch fortschreitende polyneuropathischen Symptomverschlechterung effektiv aufhalten und darüber hinaus die polyneuropathischen Symptome mehrheitlich sogar verbessern konnte (Veränderung des mNIS+7 Gesamt-Score < 0 Punkte: 56,1 % vs. 3,9%; OR: 39,9 (95 %-KI: 11,0; 144,4); $p = 1{,}823 \times 10^{-15}$).

Konsistent zu den Gesamt-*Score*-Ergebnissen belegten auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten beider Messinstrumente einen eindeutigen Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung. Bezüglich der patientenrelevanten sensomotorischen Symptome [3], welche beim mNIS+7 anhand der Einzeldomänen *Weakness* [*Hedges' g*: -1,71 (95 %-KI: -2,07; -1,34)], *Quantitive Sensory Testing* [*Hedges' g*: -1,16 (95 %-KI: -1,50; -0,82)] und *Nerve Conduction Studies Σ5* [*Hedges' g*: -1,01 (95 %-KI: -1,34; -0,67)] abgebildet wurden, zeigte sich analog zum Gesamt-*Score* ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Vergleichbare Ergebnisse lieferte zudem die Analyse der NIS+7-Einzelkomponenten *Weakness* [*Hedges' g*: -1,18 (95 %-KI: -1,50; -0,85)] und *Sensation* [*Hedges' g*: -0,80 (95 %-KI: -1,11; -0,48)]. Auch die Änderung der Subscores *Lower Limbs* [*Hedges' g*: -1,13 (95 %-KI: -1,47; -0,78)] und *Upper Limbs/Cranial Nerves* [*Hedges' g*: -0,96 (95 %-KI: -1,29; -0,62)] der *Weakness*-Einzelkomponente des mNIS+7 belegten einen klinisch relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse des mNIS+7 durch verschiedene binäre Analysen unterstützt, die in Bezug auf die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik ebenfalls die Wirksamkeit von Patisiran eindeutig bekräftigten. Dabei konnte sowohl anhand der Änderung des mNIS+7 Gesamt-*Scores* als auch jener der Einzelkomponenten-*Scores* klar belegt werden, dass Patisiran bedeutsam dazu beiträgt, die polyneuropathische Symptomverschlechterung effektiv aufzuhalten. Die Wahrscheinlichkeit, keine patientenrelevante Verschlechterung der polyneuropathischen Symptome zu erfahren, war im Patisiran-Arm um ein Vielfaches höher war als im Kontrollarm [Änderungssensitivität um < 2 Punkte des mNIS+7 Gesamt-*Scores*; OR (95 %-KI): 23,0 (8,7; 60,4); $p = 3{,}274 \times 10^{-16}$].

Zusammenfassend belegten die Ergebnisse des mNIS+7 (Gesamt-*Score*, Einzel-*Scores* sowie *Weakness* Sub-*Scores*) zwischen beiden Behandlungsarmen einen durchgehend signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Patisiran. Die Wirksamkeit von Patisiran wurde somit sowohl bezüglich des primären patientenrelevanten Endpunktes *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik*, insbesondere aber auch in Bezug auf die Veränderung der patientenrelevanten sensomotorischen Symptome, eindeutig nachgewiesen. Der nachhaltige Behandlungseffekt von Patisiran wurde nicht nur durch die signifikanten Ergebnisse der binären Sensitivitätsanalysen, sondern auch durch die signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse des NIS+7 bekräftigt.

Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI

Durch den Vergleich der Mittelwertsveränderungen beider Studienarme [Patisiran: -3,7 Punktwerte (SEM: 9,57); Placebo: -119,4 Punktwerte (SEM: 14,51)] nach 18 Monaten Behandlung wurde eindeutig ersichtlich, dass im Gegensatz zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung der krankheitsbedingten ungewollten Abnahme des mBMI effektiv entgegenwirkte, wodurch der patientenrelevante Ernährungszustand der Studienteilnehmer effektiv stabilisiert wurde. Dadurch konnte ein signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil und damit nachhaltiger Effekt der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie anhand der Veränderung des mBMI gezeigt werden [*Hedges' g*: 1,06 (95 %-KI: 0,72; 1,40)].

Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT

Die Gehgeschwindigkeits-Ergebnisse des T10MWT, anhand derer die Veränderung der patientenrelevanten körperlichen Funktionalität untersucht wurde, zeigten einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschied der Behandlungseffekte zwischen beiden Studienarmen zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: 1,12 (95 %-KI: 0,78; 1,45)]. Die Patisiran-Behandlung wirkte dabei der Verringerung der Gehgeschwindigkeit signifikant und klinisch relevant entgegen, was durch die Mittelwertsveränderungen der Gehgeschwindigkeiten in beiden Studienarmen [Patisiran: 0,077 m/s (SEM: 0,0242 m/s); Placebo: -0,235 m/s (SEM: 0,0358 m/s)] deutlich wurde. Die körperliche Funktionalität der Studienteilnehmer konnte durch die Patisiran-Behandlung maßgeblich stabilisiert und gesamt betrachtet trotz des fortschreitenden Krankheitscharakters sogar verbessert werden.

Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31

Durch Beantwortung des COMPASS-31 Fragebogens haben die Studienteilnehmer, die in der APOLLO-Studie bezüglich ihrer Behandlung verblindet waren, eigenständig die für sie spürbaren Veränderungen der autonomen Funktionsbeeinträchtigung berichtet und bewertet. Sowohl die Ergebnisse des COMPASS-31 Gesamt-*Scores* als auch der *Scores* aller Einzelkomponenten zeigten, dass die autonome Funktionalität durch die Therapie mit Patisiran effektiv stabilisiert wurde und sich einige autonome Funktionen im Vergleich zur *Baseline* trotz des fortschreitenden Charakters der Erkrankung sogar verbesserten. Im Vergleichsarm konnte dagegen keine Verbesserung der autonomen Funktionalität gemessen werden.

Die mittleren Veränderungsdifferenzen zwischen den Studienarmen lagen durchgehend im negativen Wertebereich und zeigten dementsprechend sowohl im Gesamt-*Score* als auch in den *Scores* der einzelnen Funktionsskalen einen relevanten Vorteil für Patisiran.

Die Ergebnisse der Einzelkomponente „*Orthostatische Intoleranz*" demonstrierten zudem bezüglich des patientenrelevanten Orthostase-Syndroms einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung [*Hedges' g*: -0,57 (95 %-KI: -0,89; -0,24)]. Das Orthostase-Syndrom wurde dabei durch die Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Kontrolltherapie bedeutsam verbessert [Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline*: -4,61 Punkte vs. 0,97 Punkte].

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Anhand der Mittelwertsveränderungen der EQ-5D VAS *Baseline*-Werte nach 18 Monaten Studienmedikation wurde beim Vergleich beider Studienarme deutlich, dass im Gegensatz zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung den allgemeinen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer effektiv stabilisierte [Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline*: 2,4 Punkte vs. -7,1 Punkte]. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war signifikant und klinisch relevant zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: 0,53 (95 %-KI: 0,21; 0,85)]. Diese Beobachtung wurde zudem durch die binären Analysen mit verschiedenen klinischen Relevanzschwellen [*Minimal Clinically Important Difference* (MCID) von 7, 10 und 12 Punkte] unterstützt. Diese ergaben, unabhängig von der Höhe der Relevanzschwelle, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung die Chance einer klinisch relevanten Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands durch eine Therapie mit Patisiran statistisch signifikant erhöht ist.

Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung

Die Ergebnisse zur Mobilität der Studienteilnehmer, die anhand der objektiven Kriterien der FAP-Klassifizierung beurteilt wurde, belegten, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die Mobilität der Studienteilnehmer durch die Behandlung mit Patisiran signifikant und somit effektiv stabilisiert bzw. verbessert werden konnte [OR (95 %-KI) Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung: 5,0 (2,7; 9,3); $p = 9{,}498 \times 10^{-8}$]. Dabei war die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung oder Stabilisierung des FAP-Stadiums und somit der eigenen Mobilität zu erreichen, für die Studienteilnehmer im Patisiran-Arm fünfmal höher als für jene im Kontrollarm. Zudem demonstrierten die relativen Anteile an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung des FAP-Stadiums, was als eine erhebliche Verbesserung der Mobilität der Studienteilnehmer zu interpretieren ist, einen relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Dabei wurden ausschließlich im Patisiran-Arm bei fünf Studienteilnehmern (3,4 %) signifikante Verbesserungen der Patientenmobilität durch das Erreichen eines niedrigeren FAP-Stadiums beobachtet. Dies wurde für keinen Studienteilnehmer des Kontrollarms berichtet.

Veränderung der kardialen Symptomatik

Die Ergebnisse zur kardialen Symptomatik zeigten anhand der Veränderung der NT-proBNP-Serumkonzentration, dass diese bei den Studienteilnehmern im Kontrollarm nach 18 Monaten Behandlung deutlich erhöht war [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 1,91, (95 %-KI: 1,63; 2,23)], jedoch bei Studienteilnehmern nach Patisiran-Behandlung sogar gesenkt werden konnte [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 0,90 (95 %-KI: 0,81; 0,99)]. Dieser Unterschied bezüglich des Behandlungseffektes war zwischen den Studienarmen signifikant und begünstigte eindeutig die Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie [Verhältnis *Fold-Change* der geometrischen Mittelwerte Patisiran vs. Placebo: 0,47 (95 %-KI: 0,39; 0,56); $p = 7{,}314 \times 10^{-14}$]. Übereinstimmend hierzu zeigte die binäre Analyse auf Basis der prognostisch relevanten NT-proBNP-Serumkonzentration von 3.000 ng/L, dass die Chance, trotz des kontinuierlich progredienten Charakters der Erkrankung keine prognostisch relevante Verschlechterung der kardialen Symptomatik zu erfahren, durch die Patisiran-Behandlung vielfach sowie signifikant höher war als durch die Behandlung des Kontrollarms [OR (95 %-KI) keine prognostisch relevante Verschlechterung vs. prognostisch relevante Verschlechterung: 9,0 (3,8; 21,5); $p = 4{,}117 \times 10^{-8}$].

Fazit der Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte

Die hATTR-Amyloidose ist eine aggressiv fortschreitende Erkrankung, die letzten Endes fatal ist. Durch den aggressiven Verlauf der Erkrankung verschlechtert sich auch die krankheitsbedingte Symptomatik der Patienten kontinuierlich, weshalb das Aufhalten der Symptomverschlechterung ein maßgebliches Behandlungsziel in der Indikation ist. Aufgrund des multisystemischen Charakters der hATTR-Amyloidose wurden in der APOLLO-Studie verschiedene Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* untersucht, um die Effektivität der Patisiran-Behandlung auf die vielfältige und patientenrelevante Symptomatik, insbesondere auf die fortschreitende Polyneuropathie, bestmöglich abzubilden [4]. Besonders die Studienergebnisse des primären Endpunktes zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik, gemessen anhand des mNIS+7, belegten im Vergleich zur Kontrollbehandlung einen statistischen und insbesondere bezüglich der patientenrelevanten sensomotorischen Symptome klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung. Die Ergebnisse der weiteren Morbiditätsendpunkte, die konsistent ebenfalls einen statistischen und mehrheitlich klinisch relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie belegten, bekräftigten die Wirksamkeit von Patisiran. Durch die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte wurde insgesamt klar ersichtlich, dass die krankheitsbedingte Symptomatik der Patienten, insbesondere die sensomotorische Polyneuropathie, aber auch die autonome Neuropathie, die Mobilitätseinschränkungen, die körperliche Funktionalität, der allgemeine Gesundheitszustand und die kardiale Symptomatik im Gegensatz zur Kontrolltherapie durch die Behandlung mit Patisiran effektiv stabilisiert und, entgegen des exponentiell progredienten Charakters der Erkrankung (siehe Modul 3.2.1 und 3.2.2), oftmals sogar verbessert werden konnte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens

Mithilfe des Norfolk QoL-DN Fragebogens haben die verblindeten Studienteilnehmer selbst die für sie spürbaren Veränderungen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Studienbehandlung berichtet. Die Ergebnisse beider Studienarme zu den Mittelwertsveränderungen des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Scores* zeigten, dass durch die Behandlung mit Patisiran die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer erhalten blieb bzw. verbessert werden konnte [-6,7 Punkte (SEM:1,77)], während sie sich bei den Studienteilnehmern im Kontrollarm deutlich verschlechtert hat [14,4 Punkte (SEM:2,73)]. Dieser Unterschied des Behandlungseffektes war zwischen den Studienarmen sowohl signifikant als auch klinisch relevant [*Hedges' g*: -1,05 (95 %-KI: -1,39; -0,70)] zugunsten der Patisiran-Behandlung. Die Ergebnisse zu den Norfolk QoL-DN-Einzelkomponenten-*Scores*, die konsistent zum Gesamt-*Score*-Ergebnis waren, bekräftigten den signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Bezüglich der *Score*-Veränderungen der Einzelkomponenten *Symptome* [*Hedges' g*: -0,60 (95 %-KI: -0,93; -0,26)], *Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern* [*Hedges' g*: -0,90 (95 %-KI: -1,24; -0,56)] sowie *Alltagsaktivitäten* [*Hedges' g*: -1,13 (95 %-KI: -1,48; -0,78)] konnte neben eines signifikanten auch ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Patisiran belegt werden. Der signifikante Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen wurde zudem durch binäre Analysen des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Scores* als auch dessen Einzelkomponenten belegt. Diese zeigten, dass Patisiran bedeutsam dazu beiträgt, die gesundheitsbezogene Lebensqualität effektiv zu erhalten und sogar zu verbessern, da mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer des Patisiran-Arms im Gegensatz zu jenen des Kontrollarms eine allgemeine Verbesserung ihrer Lebensqualität berichteten [Responsekriterium Veränderung < 0 Punkte des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Score*; 51,4 % vs. 10,4 %]. Dabei war die Chance, eine Verbesserung der Lebensqualität zu erfahren, im Patisiran-Arm um ein Vielfaches höher war als im Kontrollarm [Responsekriterium Veränderung < 0 Punkte; OR in Bezug auf den Norfolk QoL-DN-Gesamt-*Score* (95 %-KI): 10,0 (4,4; 22,5); $p = 1{,}949 \times 10^{-10}$].

Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS

Die Mittelwertsveränderungen der R-ODS [Patisiran: 0 Punktwerte (SEM: 0,59); Placebo: -8,9 Punktwerte (SEM: 0,88)], anhand derer die verblindeten Studienteilnehmer die Veränderung ihres Invaliditätsgrades selbst beurteilen konnten, zeigten, dass im Gegensatz zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung der Verschlechterung des körperlichen Zustandes der Studienteilnehmer bedeutsam entgegenwirkte. Dieser Unterschied des Behandlungseffektes war zwischen den Studienarmen signifikant und klinisch relevant zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: 1,31 (95 %-KI: 0,97; 1,65)]. Der körperliche Zustand der Studienteilnehmer in Bezug auf ihren Invaliditätsgrad konnte somit effektiv durch die Patisiran-Behandlung stabilisiert werden.

Fazit der Ergebnisse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Durch das kontinuierliche Fortschreiten der krankheitsbedingten Symptomatik sind die hATTR-Amyloidosepatienten zunehmend in ihrer Funktionalität und Autonomie eingeschränkt, was oftmals massive Einbußen ihrer Lebensqualität hervorruft. Daher ist der Erhalt der Lebensqualität unter Berücksichtigung der Schwere der hATTR-Amyloidose ein maßgebliches Therapieziel bei der Behandlung der Patienten (siehe Modul 3.2.1 und 3.2.2). Die Ergebnisse des Endpunktes *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*, welche anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens durch die Studienteilnehmer generiert wurden, zeigten signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Patisiran. Dieser signifikante und klinisch relevante Effekt der Patisiran-Behandlung auf die patientenrelevante Lebensqualität der Studienteilnehmer gegenüber jenem der Kontrolltherapie konnte zudem durch die signifikanten und klinisch bedeutsamen R-ODS-Ergebnisse bekräftigt werden. Zusammenfassend konnte daher eindeutig gezeigt werden, dass im Gegensatz zur Kontrolltherapie durch die Patisiran-Behandlung die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer effektiv erhalten bzw. verbessert werden konnte.

Nebenwirkungen

Auftreten von unerwünschten Ereignissen

In Bezug auf den Anteil der Patienten mit UE [96,6 % vs. 97,4 %], SUE [36,5% vs. 40,3 %] und UE, die zum Widerruf der Einwilligung in die Studie führten [4,7 % vs. 11,7 %], zeigte sich anhand der Effektschätzer der Analysen weder ein statistisch signifikanter Nachteil noch ein statistisch signifikanter Vorteil der Patisiran-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Therapie des Kontrollarms. Auch das Auftreten von UE, die zum Tod führten, war anhand der respektiven Effektschätzer zwischen den Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings konnte bezüglich des Risikos zum Auftretens von UE, die zum Therapieabbruch führten [4,7 % vs. 14,3 %], anhand des OR ein signifikanter Effekt zugunsten von Patisiran gegenüber der Kontrolltherapie gezeigt werden [OR (95 %-KI): 0,2979 (0,1105; 0,8030); p = 0,0167].

Zudem zeigte die Analyse der C-SSRS-Daten, dass die Behandlung mit Patisiran nicht zum vermehrten Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten führte.

Fazit der Ergebnisse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Endpunktergebnisse zur Nutzendimension *Nebenwirkungen* konnte gezeigt werden, dass zusätzlich zu den belastenden krankheitsbedingten Symptomen kein weiterer Schaden durch die Behandlung mit Patisiran durch das Auftreten von schwerwiegenden UE entsteht. Dies konnte auch in Bezug auf Therapie-assoziiertes suizidales Verhalten bestätigt werden.

Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden für die Endpunkte der APOLLO-Studie 400 Interaktionstests durchgeführt, bei denen sich zu den Endpunkten der APOLLO-Studie 27 Belege (6,75 %) auf eine Effektmodifikation identifizieren ließen. Gemäß der Definition des p-Wertes der Interaktionsterme mit Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation ($p < 0,05$) führen im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg. Da insgesamt 6,75 % der durchgeführten und damit annähernd 5 % der Interaktionstests einen Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation der Patisiran-Behandlung ergaben, war bereits anhand des zu erwartenden Anteils an falsch positiven Belegen davon auszugehen, dass die Endpunktergebnisse der APOLLO-Studie über die Subgruppen hinweg konsistent mit jenen der Studiengesamtpopulation waren. Die Detaildarstellungen der Subgruppenanalysen mit Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation bestätigten diese Annahme, sodass sich insgesamt über alle untersuchten Subgruppen hinweg ein konsistenter therapeutischer Effekt von Patisiran aufzeigen ließ. Daher ist nicht von einer Effektmodifikation des Wirkstoffes in Bezug auf bestimmte Subgruppen der Zielpopulation von Patisiran auszugehen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht explizit erhoben, Todesfälle werden unter der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.		
Morbidität		
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7		
mNIS+7 **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -33,99 [-39,86; -28,13]; $p = 9,26 \times 10^{-24}$ Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,71 [-2,07; -1,34]	Erheblicher Zusatznutzen
mNIS+7 *Weakness*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -17,87 [-22,32; -13,43]; $p = 1,404 \times 10^{-13}$ Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,20 [-1,54; -0,85]	
mNIS+7 *Reflexes*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,08 [-2,00; -0,17]; p = 0,02074 Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -0,35 [-0,67; -0,02]	
mNIS+7 *Quantative Sensory Testing*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -13,05 [-16,33; -9,77]; $p = 2,335 \times 10^{-13}$ Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,16 [-1,50; -0,82]	

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,04 [-1,35; -0,74]; p = 2,333 x 10^{-10} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,01 [-1,34;-0,67	
mNIS+7 Lageabhängiger Blutdruck	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -0,28 [-0,47; -0,10]; p = 3,394 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -0,45 [-0,78; -0,13]	
mNIS+7 *Weakness* - *Lower Limbs*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -9,32 [-11,76; -6,87]; p = 1,786 10^{-12} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -1,13 [-1,47; -0,78][a,b]	
mNIS+7 *Weakness* - *Upper Limbs/Cranial Nerves*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -8,41 [-11,01; -5,81]; p = 1,126 10^{-9} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -0,96 [-1,29; -0,62]	
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7		
NIS+7 **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -24,14 [-29,30; -18,98]; p = 3,493 x 10^{-17} Standardisierte mittlere Differenz[a]: -1,35 [-1,69, -1,02]	Erheblicher Zusatznutzen
NIS+7 *Weakness*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -17,63 [-21,95; -13,31]; p = 6,637 10^{-14} Standardisierte mittlere Differenz[a]: -1,18 [-1,50; -0,85]	
NIS+7 *Reflexes*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -1,21 [-2,09; -0,32]; p = 7,955 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,39 [-0,69; -0,08]	
NIS+7 *Sensation*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -3,96 [-5,39; -2,53]; p = 1,277 x 10^{-7} Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,80 [-1,11;-0,48]	
NIS+7 *Nerve Conduction Studies* Σ5	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,74 [-1,24; -0,25]; p = 3,604 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,43 [-0,74;-0,12]	
NIS+7 Vibrationsdetektionsschwelle	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,06 [-0,27; 0,15]; p = 0,5666 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,08 [-0,40; 0,23]	
NIS+7 Herzfrequenz bei tiefer Atmung	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,07 [-0,32; 0,19]; p = 0,5956 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,11 [-0,56; 0,33]	

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 115,7 [82,4; 149,0]; p = 8,832 x 10^{-11} Standardisierte mittlere Differenz[a]: 1,06 [0,72; 1,40]	Erheblicher Zusatznutzen
Veränderung der körperlichen Funktionalität anhand des T10MWT	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 0,311 [0,230; 0,393]; p = 1,875 x 10^{-12} Standardisierte mittlere Differenz[a]: 1,12 [0,78; 1,45]	Erheblicher Zusatznutzen
Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31		
COMPASS-31 **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -7,53 [-11,89; -3,16]; p = 0,0008 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,51 [-0,83; -0,18]	Beträchtlicher Zusatznutzen
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -5,58 [-8,51; -2,64]; p = 2,367 x 10^{-4} Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,56 [-0,88; -0,24]	
COMPASS-31 - Vasomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,40 [-0,86; 0,07]; p = 0,09386 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,25 [-0,57; 0,07]	
COMPASS-31 - Sekretomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,40 [-1,40; 0,59]; p = 0,4430 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,12 [-0,44; 0,20]	
COMPASS-31 - Gastrointestinale Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -1,03 [-2,11; -0,04]; p = 0,0450 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,28 [-0,60; 0,04]	
COMPASS-31 - Funktion der Blase	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,25 [-0,88; 0,38]; p = 0,4392 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,12 [-0,43; 0,20]	
COMPASS-31 - Pupillomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,24 [-0,54; 0,06]; p = 0,1185 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,23 [-0,55; 0,09]	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 9,5 [4,3; 14,8]; p = 0,0004 Standardisierte mittlere Differenz[a]: 0,53 [0,21;0,85]	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung		
Verbesserung vs. Stabilisierung/Verschlechterung des FAP-Stadiums	OR[f]: 5,941 [0,324.; 108,859]; p = 0,2406 RR[f]: 5,758. [0,323.; 102,794]; p = n.e. ARD[d,e]: 4,9 [-17,7; 27,6]; p = 0,6707	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung des FAP-Stadiums	OR[c]: 5,0 [2,7; 9,3]; p = 9,498 x 10^{-8} RR[d]: 1,8 [1,4; 2,4]; p = 9,303 x 10^{-6} ARD[d,e]: 35,8 [23,0;48,7]; p = 4,581 x 10^{-8}	
Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration	Verhältnis des adjustierten *Fold-Change* [Patisiran vs. Placebo]: 0,47 [0,39; 0,56]; p = 7,314 x 10^{-14}	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN		
Norfolk QoL-DN **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -21,1 [-27,2; -15,0]; p = 1,103 x 10^{-10} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -1,05 [-1,39; -0,70][a,b]	Erheblicher Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN - Symptome	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -2,96 [-4,49; -1,42]; p = 1,933 x 10^{-4} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -0,60 [-0,93; -0,26][a,b]	
Norfolk QoL-DN - Physische Funktionen/ Funktionen der großen Nervenfasern	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -10,23 [-13,67; -6,39]; p = 1,93 x 10^{-8} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -0,90 [-1,24; -0,56][a,b]	
Norfolk QoL-DN - Funktionen der kleinen Nervenfasern	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,96 [-3,13; 0-0,79]; p = 1,103 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -0,52 [-0,85; -0,18][a,b]	
Norfolk QoL-DN - Autonome Funktionen	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,12 [-1,79; -0,46]; p = 1,025 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz [a,b]: -0,52 [-0,85; -0,18]	
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -4,71 [-5,97; -3,45]; p = 4,178 x 10^{-12} Standardisierte mittlere Differenz [a,b]: -1,13 [-1,48; -0,78]	
Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 9,0 [7,0; 10,9]; p = 4,066 x 10^{-16} Standardisierte mittlere Differenz[a]: 1,31 [0,97; 1,65]	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Nebenwirkungen		
Auftreten von unerwünschten Ereignissen		
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE	OR[c]: 0,7627 [0,1445; 4,0251]; p = 0,7496 RR[d]: 0,9920 [0,9461; 1,0400]; p = 0,7387 ARD[d,e]: -0,008 [-0,054; 0,038]; p = 0,7389	Kein Schaden
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE	OR[c]: 0,8524 [0,4844; 1,5001]; p = 0,5798 RR[d]: 0,9063 [0,6417; 1,2800]; p = 0,5764 ARD[d,e]: -0,038 [-0,172; 0,096]; p = 0,5816	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten	OR[c]: 0,2979 [0,1105; 0,8030]; p = 0,0167 RR[d]: 0,3311 [0,1337; 0,8198]; p = 0,0169 ARD[d,e]: -0,096 [-0,181; -0,010]; p = 0,0281	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Widerrufen der Einwilligung führten	OR[c]: 0,3751 [0,1345; 1,0459]; p = 0,0619 RR[d]: 0,4047 [0,1567; 1,0448]; p = 0,0616 ARD[d,e]: -0,070 [-0,149; 0,010]; p = 0,0862	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod führten[g]	OR[c]: 0,5875 [0,1903; 1,8134]; p = 0,3550 RR[d]: 0,6070 [0,2113; 1,7434]; p = 0,3537 ARD[d,e]: -0,031 [-0,100; 0,038]; p = 0,3840	

a: Die Werte zu Baseline sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].
b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5-7].
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.
f: Die Berechnungen zum OR und zur RR wurden anhand der EXACT Option durchgeführt [5].
g: Insgesamt verstarben im Interventionsarm sieben von 148 Studienteilnehmern (4,1 %), im Kontrollarm verstarben sechs von 77 Studienteilnehmern (7,8 %).

ARD: Absolute Risikodifferenz (*Absolute Risk Difference*); ARI: Absoluter Risikoranstieg (*Absolute Risk Increase*); ARR: Absoulte Risikoreduktion (*Absolute Risk Reduction*); COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score*-31; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); KI: Konfidenzintervall; mBMI: modifizierter *Body-Mass-Index*; mNIS: modifizierter NIS; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; R-ODS: *Rash-Built Overall Disability Score;* T10MWT: *Timed 10-Meter Walk Test*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schweres UE

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung mit Patisiran zeigte in der APOLLO-Studie im Vergleich zur Kontrolltherapie eindeutig eine überzeugend bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Aufhaltens des kontinuierlich fortschreitenden Krankheitsverlaufs und damit einhergehend bezüglich der Stabilisierung bzw. Linderung der krankheitsbedingten schwerwiegenden und massiv belastenden Symptomatik. Diese Aspekte gelten als maßgebliche Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose (Abschnitt 3.2.1-3.2.2). Es wurden durchgehend für alle symptombezogenen Morbiditätsendpunkte, insbesondere für den primären Endpunkt *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7*, signifikante sowie klinisch bedeutsame Vorteile der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie aufgezeigt.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der symptombezogenen Morbiditätsendpunkte konnten auch bezüglich des Endpunktes *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN* signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Patisiran-Behandlung belegt werden. Die Effektivität der Patisiran-Behandlung bezogen auf die Lebensqualität der Studienteilnehmer wurde zudem durch die signifikanten und klinisch bedeutsamen R-ODS-Ergebnisse bekräftigt, die zeigten, dass die Autonomie der Studienteilnehmer durch die Behandlung mit Patisiran erhalten blieb. Zusammenfassend belegen die Studiendaten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die sich unter der Behandlung mit der Kontrolltherapie für die Studienteilnehmer spürbar verschlechtert hat, durch die Behandlung mit Patisiran effektiv erhalten und oftmals sogar verbessert werden konnte, was unter Berücksichtigung des progredienten und schließlich tödlich endenden Krankheitsverlaufes der hATTR-Amyloidose von enormer Bedeutung für die Patienten ist.

Daher konnte insbesondere anhand der Ergebnisse des primäreren Endpunktes, unterstützt durch die Ergebnisse der weiteren Effektivitätsparameter, konsistent und endpunktübergreifend gezeigt werden, dass trotz des kontinuierlich fortschreitenden Charakters der hATTR-Amyloidose die daraus resultierende systemisch-multifaktorielle Symptomatik und die damit einhergehenden Lebensqualitätseinbußen der Patienten im Gegensatz zur Vergleichstherapie durch die Behandlung mit Patisiran effektiv stabilisiert und sogar verbessert werden konnten. Dies entspricht einer nachhaltigen und im Vergleich zur Kontrolltherapie nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Patisiran bezüglich der Behandlungseffektivität.

Demgegenüber ergab sich anhand der Analysen zum Auftreten von UE kein Hinweis darauf, dass die Behandlung mit Patisiran zu einem zusätzlichen Schaden gegenüber der Placebo-basierten Kontrolltherapie führt. Es konnte sogar gezeigt werden, dass das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, für Studienteilnehmer unter Patisiran-Therapie deutlich verringert war. Auch das Risiko, unter der Behandlung suizidales Verhalten zu entwickeln, war durch Patisiran nicht erhöht.

Maßgebliche Ziele der Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose sind aufgrund des progedienten und letzten Endes fatalen Charakters der Erkrankung das Aufhalten der Symptomverschlechterung, die Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik, die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Erhalt der Eigenständigkeit und der körperlichen Mobilität sowie der Lebensqualität und die Reduktion der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen. Im Gegensatz zur Behandlung des Kontrollarms konnten diese Therapieziele, wie die Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte der APOLLO-Studie übereinstimmend und eindeutig belegten, durch die Behandlung mit Patisiran effektiv erreicht werden. Dies wurde insbesondere in Bezug auf das effektive Aufhalten der fortschreitenden Polyneuropathie und bezüglich der Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik belegt. Die APOLLO-Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran werden zudem durch die mNIS+7- und Sicherheits-Langzeitdaten (bis 36 Monate) der globalen *Open-Label-Extension* (OLE)-Studie bekräftigt.

In Anbetracht der hohen Effektivität bezüglich der Verbesserung bzw. Stabilisierung der patientenrelevanten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit dem nebenwirkungsarmen Wirksamkeitsprofil, auch unter Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuell starken Limitation therapeutischer Behandlungsoptionen, lässt sich daher bezüglich der ***Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2*** mit ***Patisiran*** ein ***erheblicher Zusatznutzen*** ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Patisiran (ONPATTRO®) wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [1].

Bei Patisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des OD-Status in der Europäischen Union vom 07. Juni 2013 (EU/3/13/1127) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (14). Der OD-Status von Patisiran wurde am 30.07.2018 im Rahmen des Zulassungsprozesses des Arzneimittels bestätigt [8].

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Patisiran gelten durch die Zulassung, die durch die EU Kommission vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Patisiran im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ALN-TTR02-004 (APOLLO-Studie). Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, bei der erwachsene Patienten mit durch die hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie entweder mit Patisiran und einer symptombezogenen, supportiven Therapie im Interventionsarm oder mit Placebo in Kombination mit einer symptombezogenen, supportiven Therapie im Kontrollarm behandelt worden sind.

Patientenpopulation

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die aufgrund einer Mutation im Transthyretin-Gen an einer hATTR-Amyloidose mit resultierender Polyneuropathie leiden. In der pivotalen Zulassungsstudie APOLLO waren auch Patienten eingeschlossen, die neben einer krankheitsbedingten Polyneuropathie eine kardiale Beteiligung als Krankheitsmanifestation aufwiesen.

Intervention

Patisiran wird zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenene Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [1]. Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Patisiran entsprechend der Fachinformation [1] und einer symptombezogenen supportiven Therapie.

Vergleichstherapie

Patisiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Da der medizinische Zusatznutzen von Patisiran somit bereits durch seine Zulassung als belegt gilt und das Arzneimittel auf Grundlage der pivotalen Phase-III Zulassungsstudie APOLLO bewertet wird, stellt die Therapie im Vergleichsarm dieser Studie die Vergleichstherapie dar.

Im Kontrollarm der APOLLO-Studie wurde den Studienteilnehmern i.v. Placebo (Natriumchloridlösung) verabreicht. Darüber hinaus erfolgte ebenso wie im Interventionsarm eine symptombezogene und supportive Therapie, da diese höchste Priorität bei der Behandlung der Patienten mit hATTR-Amyloidose hat [9]. Daher wurden auch in den bisher durchgeführten Phase III-Studien in der Indikation eine Placebo-basierte und symptombezogene Behandlung als Vergleichstherapie verwendet [10-12]. Evidenzbasierte und allgemein gültige Leitlinien (S3-Leitlinien) zu konkreten Behandlungsschemata fehlen aktuell in der Indikation hATTR-Amyloidose.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.4.2). Der Erhebungszeitraum der Endpunkte der pivotalen Studie APOLLO umfasste dabei die Zeit ab *Baseline* bis 18 Monate nach Behandlung mit der Studienmedikation.

- Morbidität
    - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7
    - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7
    - Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI
    - Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT
    - Veränderung der autonomen Symptomatik gemessen anhand des COMPASS-31
    - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS
    - Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung
    - Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der N-terminalen pro B-NT-proBNP-Serumkonzentration
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN
    - Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS
- Nebenwirkungen
    - Auftreten von UE
    - Auftreten von SUE
    - Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligungserklärung führten
    - Auftreten von UE, die zum Tod führten

- Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS

Studientyp

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie APOLLO. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie (RCT). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei *Orphan Drugs* durch die Zulassung als belegt.

Nach Beendigung der APOLLO-Studie hatten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, an der globalen OLE-Studie teilzunehmen (NCT02510261) [7]. Bei der OLE-Studie handelt es sich um eine einarmige Langzeit-*Follow up*-Studie zu Patisiran, in welcher sowohl die Studienteilnehmer der Phase-III APOLLO-Studie als auch die Studienteilnehmer der früheren OLE-Studie der Phase-II Studie ALN-TTR02-003 (NCT01961921[13]) nach Studienabschluss mit dem Wirkstoff behandelt werden [14, 15]. An der globalen OLE-Studie konnten Teilnehmer beider Behandlungsarme der APOLLO-Studie teilnehmen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene (≥ 18 Jahre) hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz zur Fachinformation von Patisiran muss bestehen [1]
Intervention	Therapie mit Patisiran gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Patisiran	Zielintervention der Nutzenbewertung muss gegeben sein

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichs-therapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei *Orphan Drugs* durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungs-studie, bei der die Vergleichstherapie eine symptombezogene, palliative und supportive Therapie darstellt
Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimen-sionen nach § 5 Absatz 2 AM-NutzenV [2]
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Bei Arzneimitteln mit *Orphan Drug*-Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine RCT (APOLLO) handelt
Studiendauer	18 Monate	Kürzer als 18 Monate	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der pivotalen Zulassungsstudie
Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report*, unsystematische Übersichtsarbeit)	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Die Operationalisierungen der einzelnen, im Dossier dargestellten Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: Zum Beispiel

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach Literatur zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane-CENTRAL* zum Suchzeitpunkt 24.08.2018 durchgeführt. Die Suche diente der Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-3). Es wurden lediglich in englischer und deutscher Sprache verfasste Studien berücksichtigt.

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an den technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der VerfO empfohlene *Wong-Filter* verwendet [16]. In *MEDLINE* wurde zusätzlich der *Cochrane*-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt.

Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zum Suchzeitpunkt 03.08.2018 durchsucht. Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die Suche in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die Suchstrategien entsprachen den Vorgaben der VerfO und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die im Rahmen der Studienregistersuche identifizierten Studien wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-3 auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden ggf. unter Einbeziehung eines Dritten bis zu einer Konsensfindung diskutiert.

Auch die bei der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden in einem ersten Schritt ausgeschlossen, wenn ihr Titel und/oder Abstract eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. Konnte ein Ausschluss durch den Titel/Abstract nicht erfolgen, wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien laut Volltext wurde die betreffende Publikation eingeschlossen (Abschnitt 4.3.1.1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Auf Basis des OD-Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Patisiran durch die Zulassung des Arzneimittels gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt. Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, *per se* nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt und die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Angaben zu den Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene wurden gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben und mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Informationen der eingeschlossenen Phase-III APOLLO-Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [17] in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Gegenstand der Bewertung ist die Zulassungsstudie ALN-TTR02-004 (APOLLO-Studie).

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die folgenden *Baseline*-Charakteristika dargestellt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum/Ausprägung	**Statistische Maße und Stratifizierung**
Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre) bei *Screening*	Mittelwert (SD) Median (Spanne)
Altersgruppe	n (%) < 65 Jahre 65-74 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Ethnie	n (%) Hispanisch oder lateinamerikanisch Weder hispanisch noch lateinamerikanisch Fehlende Angabe
Region	n (%) Nordamerika Westeuropa Weitere Regionen (Asien, Zentral- und Südamerika, Osteuropa)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	**Statistische Maße und Stratifizierung**
Krankheitsbezogene Charakteristika	
Jahre seit Diagnose	Mittelwert (SD) Median (Spanne)
Alter bei erstmaligem Einsetzen von Symptomen der hATTR-Amyloidose	n (%) < 50 Jahre ≥ 50 Jahre
NIS bei *Baseline*	Mittelwert (SD) Median (Spanne) n (%) < 50 ≥ 50 - < 100 ≥ 100 Fehlende Angabe
mNIS+7 bei *Baseline*	Mittelwert (SD) Median (Spanne)
Polyneuropathy Disability (PND) *Score*	n (%) I II IIIA IIIB IV
Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) Schweregrad	n (%) 0 1 2 3
Genotyp	n (%) V30M Andere Mutation
Genotyp-Klasse	n (%) V30M mit frühem Krankheitsbeginn Anderen Mutationen (einschließl. V30M mit spätem Krankheitsbeginn)
Vorbehandelt mit Tetramer-Stabilisator	n (%) Nein Ja Tafamidis Diflunisal Mittelwert (SD) Median (Spanne) Zeit nach letzter Gabe eines Tetramer-Stabilisators

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße und Stratifizierung
Karnofsky Performance Status (KPS)	n (%) 60 70-80 90-100
Kardiale Subpopulation	n (%) Ja Nein
New York Heart Association (NYHA) Klasse	n (%) I II III IV Fehlende Angabe
FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); hATTR-Amyloidose: Hereditäre Tranythyretin-Amyloidose*;* KPS: *Karnofsky Performance Status;* NYHA: *New York Heart Association*; PND: *Polyneuropathy Disability*; SD: *Standard Deviation*; V30M: Valin30Methionin	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* herangezogen. Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

Mortalität

Mortalität ist *per definitionem* patientenrelevant und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [18, 19]. Im Rahmen der APOLLO-Studie wurden Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität nicht erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen.*

Morbidität

Als zu operationalisierende klinische Effektparameter zur Abbildung der Morbidität der hATTR-Amyloidosepatienten wurden für die Bewertung herangezogen:

- Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7
- Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7
- Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI
- Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT

- Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS
- Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung
- Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration

Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

Operationalisierung

Die sensomotorische Beeinträchtigung ist ein maßgebliches Merkmal der Polyneuropathie von Patienten, die unter einer hATTR-Amyloidose leiden. Die krankheitsbedingte Polyneuropathie resultiert in motorischen, sensorischen und autonomen Beschwerden, welche meist symmetrisch, längenabhängig und vornehmlich in den unteren Gliedmaßen auftreten [9, 20]. Zur Untersuchung der polyneuropathischen Symptomatik stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, mit denen mögliche neurologische Veränderungen detektiert und bewertet werden können. In den vergangenen Jahren wurden aufgrund der Komplexität der hATTR-Amyloidose verschiedene *Scores*, wie zum Beispiel der *Neuropathy Impairment Score* (NIS) oder der mNIS+7 zur neurologischen Bewertung verwendet und die bestehenden Instrumente stetig weiterentwickelt, um adäquate Aussagen zum Krankheitsverlauf der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene und rasch fortschreitende Polyneuropathie treffen zu können.

Durch die Erweiterung des NIS wurde der NIS+7 entwickelt. Dieser wiederum wurde durch die Weiterentwicklung der Komponenten, welche gezielt die Sensorik der Patienten erfassen, modifiziert und zum mNIS+7 erweitert. Der mNIS+7 beschreibt daher wie der NIS+7 die Neuropathie-bedingten Symptome der Muskelschwäche sowie der Muskelstreckreflexe und erfasst zudem spezifisch den durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufenen Empfindungsverlust, die autonome Dysfunktion und die Reizweiterleitungsstörungen [4, 20].

Die neurologische Symptomatik wird beim mNIS+7 mit maximal 304 zu erreichenden Punkten bewertet. Dabei gilt, dass je höher der *Score* ist, desto stärker ist die Symptomatik.

Der mNIS+7 beinhaltet fünf verschiedene Domänen, welche separat beurteilt werden und in Summe den Gesamt-*Score* bilden [6]. Diese sind in Tabelle 4-5 dargestellt und im Folgenden genauer beschrieben.

Tabelle 4-5: Komponenten und *Scoring* des mNIS+7 und des NIS+7

Erhebungs-instrument	**Maximale Punktzahl**	**Komponenten (Maximale Punktzahl)**
mNIS+7	304	• NIS-*Weakness* (192) • NIS-*Reflexes* (20) • *Quantitative Sensory Testing* (QST) einschließlich Berührungsdruck und Hitzeschmerz (80) • Σ5 *Nerve Conduction Studies* (10) o Ulnares Muskelsummenpotenzial (CMAP) o Ulnares sensorisches Nervenaktionspotenzial (SNAP) o Surales SNAP o Tibiales CMAP o Peroneales CMAP • Lageabhängiger Blutdruck (PBP) (2)
NIS+7	270	• NIS-*Weakness* (192) • NIS-*Reflexes* (20) • NIS-*Sensation* (32) • Σ7 *Nerve Tests*: 5 *Nerve Conduction Studies* Σ5 (18,6 *nds*) o Peroneales CMAP o Peroneale motorische Nervenleitgeschwindigkeit o Peroneale distale motorische Latenz o Tibiale distale motorische Latenz o Surales SNAP • Vibrationsedetektionsschwelle (3,72 *nds*) • Herzfrequenz bei tiefer Atmung (3,72 *nds*)

CMAP: Ulnares Muskelsummenpotenzial; mNIS+7: Modifizierter NIS+7; nds: *Normal Deviates*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; PBP: *Postural Blood Pressure*; QST: *Quantitative Sensory Testing*; SNAP: Ulnares sensorisches Nervenaktionspotenzial

- NIS-*Weakness* (NIS-W): Durch den NIS-W werden die durch die Polyneuropathie verursachte Muskelschwäche sowie die daraus resultierenden Bewegungsstörungen bewertet. Der NIS-W setzt sich zusammen aus der Summe der kranialen Nervenkomponenten (3. Hirnnerv, 6. Hirnnerv, Schwäche in Gesicht, Gaumen und Zunge) und der Komponenten der Muskelschwäche (Atmung, Nackenflexion, Schulterabduktion, Brachioradialis, Ellenbogenflexion und -extension, Handgelenksflexion und -extension, Fingerflexion und -spreizen, Daumenabduktion, Hüftflexion und -extension, Knieflexion und -extension, Knöchel Dorsiflexion und Plantarflexion, Zehenextension und -flexion). Die rechte und linke Körperseite werden separat untersucht.

  Der maximal erreichbare NIS-W *Score* liegt bei 192 Punkten. Für jede Komponente werden die Punkte wie folgt vergeben:

- 0 Punkte = normal
- 1 Punkt = 25 % Schwäche
- 2 Punkte = 50 % Schwäche
- 3 Punkte = 75 % Schwäche
- 3,25 Punkte = Bewegung entgegen der Schwerkraft
- 3,5 Punkte = Bewegung ohne Schwerkraft
- 3,75 Punkte = Muskelflimmern ohne Bewegung
- 4 Punkte = Paralyse

- NIS-*Reflexes* (NIS-R): Durch den NIS-R werden die durch die Polyneuropathie verursachten Beeinträchtigungen der Reflexe bewertet. Der NIS-R wird gebildet aus der Summe der Reflexkomponenten Bizeps brachii, Trizeps brachii, Brachioradialis, Quadriceps femoris und Trizeps surae. Die rechte und linke Körperseite werden separat untersucht.

  Der maximal erreichbare NIS-R *Score* liegt bei 20 Punkten. Für jede Komponente werden die Punkte wie folgt vergeben und nach Alter adjustiert:

  - 0 Punkte = normal
  - 1 Punkt = vermindert
  - 2 Punkte = abwesend (Abwesenheit von Reflexen bei Patienten > 60 Jahre wird als normal eingestuft)

- *Quantitative Sensory Testing* (QST): Durch die QST-Domäne wird das Empfindungsvermögen quantifiziert, indem der Hitzeschmerz und der Berührungsdruck an zehn verschiedenen Körperstellen auf einer Seite des Körpers untersucht und bewertet werden. Die Beeinträchtigung dieser Empfindungsaspekte wird durch die Abweichung vom Referenzwert in Perzentile angegeben und dementsprechend in ein Punktesystem eingeordnet [20].

  - 0 Punkte = < 95. Perzentile
  - 1 Punkt = ≥ 95. - < 99. Perzentile
  - 2 Punkte = ≥ 99. Perzentile

- Σ5 Nervenleitung bzw. Reizweiterleitung (*Nerve Conductions*, Σ5 NC): Die Σ5 NC-Domäne gibt Aufschluss über die Weiterleitung des ulnaren Muskelsummenpotenzials (*Compound Muscle Action Potential*, CMAP), des ulnaren und suralen sensorischen Nervenaktionspotenzials (SNAP) sowie des tibialen und des peronealen CMAP. Die gemessenen Werte werden in Normalabweichungen der Perzentilwerte überführt. Dabei werden die Werte nach Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht adjustiert. Die resultierenden Perzentilwerte werden im Folgenden in ein Punktesystem eingeordnet:
    - 0 Punkte = > 5. Perzentile
    - 1 Punkt = ≤ 5. - > 1. Perzentile
    - 2 Punkte = ≤ 1. Perzentile
- Lageabhängiger Blutdruck (*Postural Blood Pressure*, PBP): Der PBP misst die autonome Funktionalität und bildet das Risiko eines Orthostase-Syndroms, bei dem es durch den Wechsel in die aufrechte Körperlage zu Regulationsstörungen des Blutdrucks kommt, ab. Veränderungen des PBP werden wie folgt in Punkte überführt:
    - 0 Punkte = > -20 mmHg
    - 1 Punkt = > -30 - ≤ -20 mmHg
    - 2 Punkte = ≤ -30 mmHg

Validität

Um die polyneuropathischen Beschwerden der an hATTR-Amyloidose erkrankten Patienten adäquat abzubilden, ist ein komplexes und gut validiertes Erhebungsinstrument unabdingbar. Die Validität der ursprünglich entwickelten NIS-Instrumente zur Erfassung neurologischer Beeinträchtigung wurde vielfach dokumentiert [21-23]. Auch in der Indikation hATTR-Amyloidose kamen NIS-Instrumente bzw. Teilkomponenten der Instrumente zum Tragen und wurden vom G-BA als valide betrachtet [10, 11, 24].

Die Weiterentwicklung dieser Instrumente führte schlussendlich zu der Entwicklung des mNIS+7. Der mNIS+7 ermöglicht die präzise Erfassung der klinischen Manifestation der komplexen, durch die hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie und bildet dabei speziell den Empfindungsverlust, die autonome Dysfunktion sowie die Beeinträchtigungen in der Reizweiterleitung ab. Der mNIS+7 wurde anhand einer hATTR-Amyloidosekohorte entwickelt und getestet, sodass dieser als valides Erhebungsinstrument in dieser Indikation zu betrachten ist [20].

Patientenrelevanz

Der mNIS+7 dient der Erfassung und Bewertung der für die hATTR-Amyloidose charakteristischen Polyneuropathie-bedingten sensomotorischen Einschränkungen. Bei den Patienten entwickelt sich im Krankheitsverlauf durch die Polyneuropathie eine Muskelatrophie, wodurch diese an fortschreitender Muskelschwäche leiden. Aufgrund dessen erfahren sie in ihrem alltäglichen Leben massive Einschränkungen. Daher sind die betroffenen Patienten oftmals selbst bei vermeintlich kleinen Handgriffen des täglichen Lebens auf Unterstützung anderer angewiesen und benötigen beim Fortschreiten der Erkrankung Gehhilfen bzw. einen Rollstuhl zur eigenen Fortbewegung. Weiterhin leiden die Patienten unter dem sukzessiven Verlust der Reflexe und der Empfindungen im gesamten Körper. Dies führt bei Patienten zu Empfindungsstörungen gegenüber Druck, Schmerz, Kälte und Wärme, was beispeilsweise zu Verbrennungen beim Waschen führen kann. Durch die krankheitsbedingte Polyneuropathie können auch autonome Dysfunktionen, wie beispielsweise Probleme bei der Regulation des Blutdrucks, auftreten. Aus diesem Grund können Patienten bei einem Positionswechsel vom Sitzen oder Liegen ins Stehen unter Schwindelgefühl, Ohrgeräuschen und im schlimmsten Fall unter einem Kreislaufkollaps (Synkope) leiden.

Die Untersuchung und Bewertung von Reizweiterleitung, Hirnnervenfunktion, motorischen Fähigkeiten der Gliedmaßen, Empfindungsstörungen sowie von autonomen Funktionen im Rahmen des mNIS+7 spiegeln die Polyneuropathie-bedingten sensomotorischen und autonomen Einschränkungen der Patienten entsprechend wider. Daher erfasst der mNIS+7 all diese Beschwerden der hATTR-Amyloidose und ermöglicht ein systematisches *Scoring* der krankheitsbedingten Symptome.

Insgesamt ist der mNIS+7 daher ein vielseitiges Erhebungsinstrument, mit dem die komplexen klinischen Manifestationen der krankheitsbedingten Polyneuropathie von hATTR-Amyloidosepatienten abgebildet und in ihrer Schwere beurteilt werden können.

Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7

Operationalisierung

Der NIS+7 dient, wie zuvor erwähnt, der Erfassung und Bewertung der neurologischen Beeinträchtigung von hATTR-Amyloidosepatienten. Auch dieser gliedert sich in fünf verschiedene Domänen, welche wiederum separat beurteilt werden, auf (siehe Tabelle 4-5).

Die neurologische Symptomatik wird hier mit maximal 270 zu erreichenden Punkten bewertet. Dabei implizieren ebenfalls höhere *Scores* größere Beeinträchtigungen.

Im Folgenden werden die Teildomänen des NIS+7 weiter erläutert, welche in Summe den Gesamt-*Score* bilden:

- NIS-W: Diese Domäne entspricht der des mNIS+7 und wurde daher bereits im oberen Abschnitt beschrieben.

- NIS-R: Diese Domäne entspricht der des mNIS+7 und wurde daher bereits im oberen Abschnitt beschrieben.

- NIS-*Sensation* (NIS-S): Durch den NIS-S werden die durch die Polyneuropathie verursachten Empfindungsstörungen bewertet. Dabei werden die Empfindungsstörungen in Fingern und Zehen bei Berührungsdruck, Nadelstichen, Vibration und Gelenkstellung bewertet. Die Bewertung wird sowohl für die rechte als auch für die linke Seite des Körpers durchgeführt und in ein Punktesystem überführt.

    - 0 Punkte = normal
    - 1 Punkt = vermindert
    - 2 Punkte = abwesend

- Die Domäne Σ7 *Nerve Tests Normal Deviates* beinhaltet:

    - Σ5 *Nerve Conductions*:

        - Für die peroneale distale Latenz (*distal latency*, DL) und tibiale DL mit Standardabweichung
        - Für das peroneale CMAP, der peroneale Variationskoeffizient und das surale SNAP mit (-1) x Standardabweichung

    - Vibrationdetektionsschwelle (*Vibration Detection Threshold*, VDT) mit Standardabweichung

    - Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung (*Heart Rate Response to Deep Breathing*, HRdb) mit (-1) x Standardabweichung

Jede Standardabweichung reicht von -3,72 bis +3,72. Der absolute *Score* wird als mittlere Standardabweichung des nicht fehlenden Σ7 *Nerve Tests* berechnet und mit 7 multipliziert. Somit befinden sich absolute *Scores* bei Werten zwischen -26 bis +26.

Validität

Der NIS+7 ist ein verlässliches Instrument zur Erfassung der krankheitsbedingten Polyneuropathie, welches im Rahmen longitudinaler Studien zur diabetischen Polyneuropathie validiert wurde [25]. Auch zur Beurteilung der Polyneuropathie, die durch die hATTR-Amyloidose bedingt ist, fand der NIS+7 in seiner Gesamtheit oder in Teilkomponenten bereits Anwendung und wurde als valide anerkannt [10, 11, 24]. Somit erweist sich der NIS+7 als aussagekräftiges und valides Instrument, um die durch die Polyneuropathie-bedingte Morbidität der hATTR-Amyloidose festzuhalten und um dessen Fortschreiten zu bewerten.

Patientenrelevanz

Ähnlich wie beim mNIS+7 spiegelt auch der NIS+7 die neurologischen und sensomotorischen Beschwerden und die Änderung dieser während der Behandlung der Patienten wider. Die Verbesserung der neurologischen Symptomatik ist von großer Patientenrelevanz und daher ein wichtiges Ziel bei der Behandlung der hATTR-Amyloidosepatienten. Da gezeigt werden konnte, dass durch den NIS+7 die Schwere der durch die hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie abgebildet werden kann [21], ist eine durch den NIS+7 angezeigte Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik als patientenrelevant zu betrachten.

<u>Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI</u>

Operationalisierung

Der mBMI, ein Wert bei dem der BMI (Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m^2]) der Patienten mit deren Serumalbumin-Spiegel [g/l] multipliziert wird, spiegelt direkt den Ernährungszustand der betroffenen Patienten wider [9]. Dabei impliziert ein mBMI-Wert von < 750 kg/m^2 g/l ein Untergewicht und von < 600 kg/m^2 g/l eine Unterernährung der Patienten mit hATTR-Amyloidose und spiegelt somit gastrointestinale Symptome der Erkrankung wie die Malabsorption wider [26-28].

Validität

Die Messung des mBMI zur Bewertung der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene gastrointestinale Symptomatik ist in der Indikation eine validierte Methode und wurde in verschiedenen klinischen Studien zu dieser Erkrankung verwendet [10, 11, 23, 27, 29-32]. Daher wird in der Leitlinie von Ando (2013) die Untersuchung des mBMI zur Erfassung der Krankheitsschwere sowie dessen Überwachung zur Bewertung des Fortschreiten bzw. der Verschlechterung der Erkrankung bei Patienten mit hATTR-Amyloidose empfohlen [9].

Patientenrelevanz

Aufgrund der hATTR-Amyloidose leiden die betroffenen Patienten in der Regel unter starken gastrointestinalen Störungen, die beim Fortschreiten der Erkrankung häufig mit Mangel- und Unterernährung einhergehen [27]. Der Abfall des mBMI ist stark mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert und prognostisch ungünstig [26]. Dahingegen ist eine Zunahme des mBMI mit einer Verbesserung der neurologischen Funktion und der Lebensqualität der hATTR-Amyloidosepatienten, welche als patientenrelevant zu betrachten sind, verbunden [26, 27].

Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT

Operationalisierung

Beim T10MWT werden die Patienten dazu angehalten, selbstständig ohne Hilfe einer anderen Person und so schnell wie möglich eine 10 Meter-Distanz zurückzulegen. Dabei wird die Geschwindigkeit gemessen [m/s], die Patienten beim Überwinden dieser Distanz benötigen. Gehhilfen, die das Gehen der Patienten ohne Hilfe von außenstehenden Personen ermöglichen, sind dabei prinzipiell erlaubt.

Validität

Die Gehgeschwindigkeit, welche anhand des T10MWT gemessen werden kann, ist indikativ für die individuelle körperliche Funktionalität [33]. Der T10MWT fand bereits in verschiedenen Indikationen, insbesondere bei Patienten mit Schlaganfall, Hirntraumata und Neuropathien verschiedener Art, Verwendung [34-39]. Hierbei handelt es sich um Indikationen, bei denen körperliche Funktionalität der Patienten ähnlich wie bei Patienten mit durch die hATTR-Amyloidose verursachte Polyneuropathie durch die sensomotorischen Einschränkungen beeinträchtigt ist. In Indikationen, bei denen die Abhängigkeit der körperlichen Funktionalität zur Bewältigung von Aktivitäten innerhalb von Haushaltsüblichen Distanzen bewertet werden soll, ist der T10MWT ein relevantes und validiertes Messinstrument [40, 41].

Patientenrelevanz

Aufgrund des Fortschreitens der krankheitsbedingten Polyneuropathie und den damit einhergehenden Gehstörungen und Bewegungseinschränkungen sind die hATTR-Amyloidosepatienten massiv in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Oftmals fällt es den betroffenen Patienten schwer, bereits kurze Strecken zur Selbstversorgung im Haushalt (ca. 10 Meter) problemlos und in einer bestimmten Zeit zu bewältigen [42]. Ein Problem, das häufig auftritt und die Gehgeschwindigkeit der negativ Patienten beeinflusst, ist beispielsweise wiederholtes Fallen während des Gehens [43]. Durch das Aufrichten nach einem Sturz benötigen die Patienten insgesamt mehr Zeit, um die Strecke zurückzulegen, weshalb die Gehgeschwindigkeit der Patienten insgesamt verlangsamt ist.

Die Aufrechterhaltung einer bestimmten Gehgeschwindigkeit der Patienten als Maß für die körperliche Funktionalität ist von bedeutender Patientenrelevanz, da hierdurch sichergestellt ist, dass beispielsweise die Patienten eine Straße sicher überqueren (≥ 1,3 m/s), Aktivitäten im Haushalt erledigen (≥ 1,3 m/s) oder ihre Unabhängigkeit zur Selbstversorgung weitestgehend aufrechthalten (≥ 0,7 m/s) können [42]. Da die polyneuropatischen hATTR-Amyloidosepatienten durch die krankheitsbedingte Symptomatik beispeilsweise unter teilweise heftiger Diarrhö leiden [28] ist die Aufrechterhaltung der Gehgeschwindigkeit von enormer Relevanz, damit die Patienten noch den rechtzeitigen Gang zur Toilette bewerkstelligen können. Daher stellt insgesamt betrachtet der T10MWT eine geeignete Messmethode dar, um die patientenrelevanten Veränderungen der körperlichen Funktionalität aufgrund der Schwere der hATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie mittels der Veränderung der Gehgeschwindigkeit zu erfassen [44].

Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31

Operationalisierung

In der APOLLO-Studie wurde der Einfluss der Patisiran-Behandlung auf die autonome Funktion der hATTR-Amyloidosepatienten mittels des COMPASS-31-Fragebogens erfasst und beurteilt. Der COMPASS-31 umfasst insgesamt 31 Fragen, welche den Domänen orthostatische Intoleranz (Fragen 1-4), vasomotorische Funktion (Fragen 5-7), sekretomotorische Funktion (Fragen 8-11), gastrointestinale Funktion (Fragen 12-23), Funktion der Blase (Fragen 24-26) und pupillomotorische Funktion (Fragen 27-31) entspricht [6]. Innerhalb einer jeden Domäne werden die jeweiligen Fragen wie folgt in ein *Scoring*-System überführt:

- Einfache Ja/Nein-Fragen:
    - 0 Punkte = Nein
    - 1 Punkt = Ja
- Fragen zur Lokalisation von Symptomen oder Symptome unter bestimmten Bedingungen
    - 0 Punkte = Abwesend
    - 1 Punkt = Anwesend für bestimmte Stelle/Bedingung
- Fragen zur Häufigkeit der Symptome
    - 0 Punkte = Selten oder keine Symptome
    - 1 Punkt = Gelegentlich Symptome
    - 2 Punkte = Häufig Symptome

  - 3 Punkte = Andauernd zw. nahezu andauernd Symptome

- Fragen zur Schwere der Symptome
  - 1 Punkt = Milde Symptome
  - 2 Punkte = Moderate Symptome
  - 3 Punkte = Schwere Symptome
- Fragen zur Entwicklung der Symptome
  - 0 Punkte = Leichte Verbesserung in Symptomatik, große Verbesserung in Symptomatik, Symptome sind verschwunden
  - 1 Punkt = Symptomatik gleich bleibend
  - 2 Punkte = Symptome haben sich etwas verschlimmert
  - 3 Punkte = Symptome haben sich stark verschlimmert
- Fragen zur Körperfunktion
  - 0 Punkte = „Ich empfinde viel langsamer ein Völlegefühl als zuvor beim Essen einer Mahlzeit.“ „Ich schwitze viel schneller als zuvor.“
  - 1 Punkt = „Ich schwitze sehr viel schneller als zuvor.“
  - 2 Punkte = „Ich empfinde viel schneller ein Völlegefühl als zuvor beim Essen einer Mahlzeit.“ „Ich schwitze viel langsamer als zuvor.“

Die nummerischen Werte werden summiert und gewichtet:

- Orthostatische Intoleranz: 4.0
- Vasomotorische Funktion: 0,83333333
- Sekretomotorische Funktion: 2,1428571
- Gastrointestinale Funktion: 0,8928571
- Funktion der Blase: 1,1111111
- Pupillomotorische Funktion: 0,3333333

Die Antworten werden mittels standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet, der dabei im Bereich von 0 (maximale Beeinträchtigung der autonomen Funktion) bis 1,0 (keine Beeinträchtigung der autonomen Störung) liegt [6].

Validität

Der COMPASS-31 ist ein zur Bewertung der autonomen Dysfunktion bei Patienten mit Polyneuropathie validiertes Messinstrument [45]. Daher ist der COMPASS-31-Fragebogen als valides Instrument zur Bewertung der patientenrelevanten und belastenden autonomen Symptomatik bei Patienten mit hATTR-Amyloidose zu betrachten.

Patientenrelevanz

Die Bewertung der Beeinträchtigung der autonomen Funktionen durch die hATTR-Amyloidose ist ein essentieller Bestandteil, um die Beschwerden von betroffenen Patienten adäquat abzubilden [9]. In der APOLLO-Studie wurde der Einfluss der Patisiran-Behandlung auf die autonome Funktion der hATTR-Amyloidosepatienten mittels des COMPASS-31-Fragebogens erfasst und beurteilt. Dabei wurden beispielsweise Beschwerden des Verdauungstraktes, des Blutdrucks sowie der Blasen- und Augenfunktion einbezogen. Mit Hilfe dieses Fragebogens konnten die hATTR-Amyloidosepatienten ihre eigens wahrgenommene und somit aus ihrer Perspektive relevante autonome Funktionsbeeinträchtigung berichten und bewerten, was direkt die für den Patienten relevanten autonomen Funktionsbeeinträchtigungen widerspiegelt.

<u>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</u>

Operationalisierung

Um die Auswirkungen der Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Behandlung mit Placebo auf die patientenrelevante Symptomatik der hATTR-Amyloidose zu untersuchen, wurde die visuelle Analogskala (VAS) des indikationsübergreifenden EQ-5D Fragebogens verwendet. Mit der EQ-5D VAS bewerten Patienten selbst ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand einer vertikalen Skala von 20 cm mit einem Wertebereich von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) [6].

Validität

Die EQ-5D VAS gilt als weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes und valides Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes aus Patientensicht und wurde für die deutsche Bevölkerung hinreichend validiert [46]. Die Validität dieser Messinstrumente wurde zuvor in verschiedensten Indikationen, wie bei Erkrankungen des Nervensystems, des Muskel-Skelett-Systems sowie bei Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel-erkrankungen und onkologischen Erkrankungen, vom G-BA und IQWiG bestätigt [47-51]. Ein EQ-5D VAS-Wertunterschied von 7, 10 und 12 wird üblicherweise als minimale klinische Relevanzschwelle erachtet [52, 53].

Patientenrelevanz

Der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten wird erheblich durch die belastende, krankheitsbedingte Symptomatik beeinflusst. Eine vom Patienten selbst berichtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes geht daher mit einer Reduzierung der belastenden Krankheitssymptome einher. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant [2].

Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung

Operationalisierung

Die Schwere der Polyneuropathie, welche durch die hATTR-Amyloidose verursacht wird, und ihre Auswirkungen auf die Mobilität der Patienten kann durch FAP-Stadien klassifiziert werden [9, 54-56]. Daher werde hATTR-Amyloidosepatienten mit einer fortgeschrittenen Polyneuropathie einem höheren FAP-Stadium zugeordnet. Höhere FAP-Stadien gehen dabei mit stärkeren Einschränkungen der patientenindividuellen Mobilität einher. Zeigen die Patienten Symptome der Polyneuropathie, sind aber dennoch in der Lage, sich ohne Gehhilfen fortzubewegen, dann werden sie dem FAP-Stadium 1 zugeordnet. Patienten, welche zum selbstständigen Gehen vom Gebrauch von Gehhilfen abhängig sind, werden dem FAP-Stadium 2 zugeordnet. Patienten, die entweder Rollstuhl-gebunden oder bettlägerig sind, befinden sich im FAP-Stadium 3. Wenn ein Patient folglich während eines Beobachtungszeitraumes zur eigenständigen Mobilität auf zusätzliche Hilfsmittel (Gehhilfen oder Rollstuhl) angewiesen ist (FAP-Stadium 2 oder 3), vorher aber in der Lage war (FAP-Stadium 1), sich selbstständig und ohne Gehhilfen zu bewegen, liegt ein Wechsel in höhere FAP-Stadien vor.

Validität

Die Klassifizierung nach FAP-Stadien ist in der Indikation ein gängiges Verfahren, um die Schwere der durch die hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie einzustufen [55, 56]. Da die Einteilung rein objektiven Kriterien unterliegt (keine Bewegungseinschränkungen vs. Abhängigkeit von Gehhilfen bzw. Rollstuhl zur Fortbewegung), ist die Erhebung *per se* als valide zu bezeichnen.

Patientenrelevanz

Das FAP-Krankheitsstadium nimmt direkten Bezug auf die eigene Mobilität des Patienten. Ist ein Patient auf zusätzliche Hilfsmittel (Gehhilfen oder Rollstuhl) im Verlauf der Behandlung angewiesen, bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung, einhergehend mit massiven Einschränkungen der Mobilität und somit einem Wechsel in höhere FAP-Stadien. Ein Wechsel in fortgeschrittene FAP-Stadien ist ein Ausdruck dafür, wie eingeschränkt die Erkrankten in ihrer Mobilität und somit in ihrem alltäglichen Leben sind.

Die Abhängigkeit von Gehhilfen (keine Abhängigkeit, einseitige/beidseitige Gehhilfen, Rollstuhl) sind objektive Kriterien, welche die Mobilitätsbeschränkungen der Patienten und damit die Schwere der Erkrankung charakterisieren, anhand derer die Patienten in die FAP-Stadien eingeteilt werden. Daher ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der Mobilität der Patienten, angezeigt durch die FAP-Klassifizierung, als patientenrelevant zu betrachten.

Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration

Operationalisierung

Die Kardiomyopathie ist ein schwerwiegendes und kontinuierlich fortschreitendes Symptom der hATTR-Amyloidose. Herzversagen ist eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten [46, 57, 58]. Deshalb wurden die Studienteilnehmer während der APOLLO-Studie bezüglich der kardialen Manifestation der hATTR-Amyloidose untersucht. In der APOLLO-Studie wurde die Serumkonzentration des kardialen Biomarkers NT-proBNP zur *Baseline* sowie nach 9 und 18 Monaten Behandlungsdauer in einem zentralen Labor bestimmt. Dabei gilt der Schwellenwert von > 3.000 ng/L als indikativ für eine kardiale Symptomverschlechterung [59].

Validität

Die Bestimmung des NT-proBNP-Serumspiegels erfolgte anhand objektiver laboratorischer Untersuchungen. Die Untersuchung des NT-proBNP-Serumspiegels zur Beurteilung der kardialen Symptomatik, auch unter Berücksichtigung des Schwellenwertes von 3.000 ng/L, wurde sowohl für die Wildtyp-Transthyretin Amyloidose als auch für die hATTR-Amyloidose validiert und verwendet [59, 60].

Patientenrelevanz

Da die Kardiomyopathie, hervorgerufen durch die kardiale Manifestation der hATTR-Amyloidose, eine Haupttodesursache der erkrankten Patienten darstellt und die Prognose der Patienten stark beeinflusst [57], hat die Untersuchung der kardialen Symptomatik einen hohen Stellenwert bei der Überwachung des Fortschreitens der Erkrankung [9, 56]. Hierbei wird die Messung des kardialen Biomarkers NT-proBNP, welcher bei kardialem Stress und Schädigung des kardialen Gewebes vermehrt ausgeschüttet wird, empfohlen, da der NT-proBNP-Serumspiegel als unabhängiger prognostischer Faktor sowohl bei der hATTR-Amyloidose als auch bei der kardialen Amyloidose gilt [59, 61-63]. So konnte gezeigt werden, dass die Über- bzw. Unterschreitung des NT-proBNP-Schwellenwertes von 3.000 ng/L mit dem medianen Überleben korreliert, da die hATTR-Amyloidosepatienten mit einem NT-proBNP-Wert von > 3.000 ng/L ein fast 20-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen [64].

Aufgrund der Assoziation mit dem Gesamtüberleben wird aktuell die Einführung eines neuen Systems zur Klassifizierung der Schwere der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufenen kardialen Symptomatik diskutiert, bei dem die Schwelle der NT-proBNP-Serumkonzentration von 3.000 ng/L als ein maßgeblicher Faktor bei der Einteilung der Schwere der kardialen Manifestation der Erkrankung dient [60]. Da die kardiale Beteiligung und einhergehend die kardiale Symptomatik bis hin zur Kardiomyopathie eine schwerwiegende klinische Manifestation der hATTR-Amyloidose darstellt, ist die Verbesserung der Patienten belastenden kardialen Symptomatik, gemessen anhand des NT-proBNP-Serumspiegels, als unmittelbar patientenrelevant zu erachten.

Lebensqualität

Als zu operationalisierende klinische Effektparameter zur Abbildung der Lebensqualität von hATTR-Amyloidosepatienten wurden für die Bewertung herangezogen:

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN
- Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS

<u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN</u>

Operationalisierung

Bei dem Norfolk QoL-DN Fragebogen handelt es sich um ein Messinstrument, das von den hATTR-Amyloidosepatienten ausgefüllt wird. Somit bewerten die Patienten selbst den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden. Der Norfolk QoL-DN Fragebogen, der aus insgesamt 35 Fragen besteht, setzt sich aus fünf Subdomänen zusammen, welche zum einen Fragen zur Symptomatik und zum anderen Fragen zu Alltagsaktivitäten umfassen. Diese Subdomänen beinhalten Fragen zu Symptomen (8 Fragen), physischen Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern (15 Fragen), Funktionen der kleinen Nervenfasen (4 Fragen), autonomen Funktionen (3 Fragen) und Alltagsaktivitäten (5 Fragen). Die Antworten der Patienten auf die Fragen des Norfolk QoL-DN werden in Punkte überführt, sodass ein Gesamt-*Score* generiert wird. Die Generierung des Norfolk QoL-DN-Gesamt-*Scores* ist je nach Antwortmöglichkeit abhängig von einem distinkten Punkteverteilungs-Algorithmus, sodass die Spanne des Gesamt-*Scores* insgesamt -4 Punkte bis 136 Punkte umfassen kann. Dabei implizieren kleinere Summenwerte eine geringere Symptomatik und eine bessere Lebensqualität als höhere Summenwerte.

Im Folgenden werden die Teile des Norfolk QoL-DN sowie die Punkteverteilung näher beschrieben.

- Bewertung der Symptomatik: Die Fragen 1 bis 7 zielen auf die Wahrnehmung neuropathischer Symptome ab (neuropathisches Symptom wahrnehmbar = 1 Punkt; neuropathisches Symptom nicht wahrnehmbar = 0 Punkte).

- Bewertung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens: Fragen 8 bis 35 bewerten die Fähigkeit, trotz der Erkrankung Alltagsaktivitäten ausführen zu können. Die Patienteneinschätzungen der eigenen Fähigkeiten in den Fragen 8 bis 30 sowie 33 bis 35 werden anhand einer 5-Punkte-Verteilung bewertet (problemlos = 0 Punkte bis starke Probleme = 4 Punkte). Die Punkteverteilung von Frage 31 ist abhängig von der entsprechenden Antwortmöglichkeit (exzellent = -2 Punkte; sehr gut = -1 Punkte; gut = 0 Punkte; ausreichend = 1 Punkt; schlecht = 2 Punkte). Auch die Punkteverteilung von Frage 32 ist abhängig von der entsprechenden Antwortmöglichkeit (viel besser = -2 Punkte; etwas besser = -1 Punkte; gleichbleibend = 0 Punkte; etwas schlechter = 1 Punkt; viel schlechter = 2 Punkte).

- Subdomänen und Punkte-Algorithmus: Der Gesamt-*Score* und die fünf Subdomänen werden wie folgt summiert:

Tabelle 4-6: Bildung des Norfolk QoL-DN-Gesamt-*Scores* und der Subdomänen

Bildung des *Scores*	**Summierung (Σ) der Punkte folgender Fragen**
Norfolk QoL-DN-Gesamt-*Score*	1-35
Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern	8, 11, 13-15, 24, 27-35
Alltagsaktivitäten	12, 22-23, 25-26
Symptome	1-7, 9
Funktionen der kleinen Nervenfasen	10, 16-18
Autonome Funktionen	19-21
Norfolk QoL-DN: Norfolk *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*	

Validität

Bei dem Norfolk QoL-DN-Fragebogen handelt es sich um ein Messinstrument, das für Patienten in Deutschland sowohl mit Polyneuropathie als auch im Speziellen für hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie validiert ist und in verschiedenen klinischen Studien in der Indikation bereits angewandt wurde [11, 12, 65-67]. Die Erfassung der patientenrelevanten Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptomatik durch den Norfolk QoL-DN wurde vom G-BA und vom IQWiG bereits als geeignet und valide zur Bewertung eines Zusatznutzens in der Indikation anerkannt [24, 68, 69].

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Patienten-belastenden Symptomatik und die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität, einhergehend mit dem Erhalt der Autonomie durch die Fähigkeit zur Ausführung von alltäglichen Aktivitäten, sind oberste Therapieziele bei der Behandlung der Patienten mit kontinuierlich fortschreitender hATTR-Amyloidose. Durch die Selbstbeantwortung des Norfolk QoL-DN Fragebogens können die betroffenen hATTR-Amyloidosepatienten selbst die für sie relevanten Änderungen der Symptomatik und die Einschränkungen ihrer Alltagsaktivitäten bewerten. Die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität, gemessen anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens, ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant [2], was zuvor vom G-BA und vom IQWiG mehrfach bestätigt wurde [24, 68, 69].

Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS

Operationalisierung

Durch die krankheitsbedingte, multisystemische Symptomatik der hATTR-Amyloidose erleben die betroffenen Patienten oftmals massive Einschränkungen in ihren alltäglichen Aktivitäten. Der Fragebogen der R-ODS ist ein Bewertungsinstrument zur Erhebung des krankheitsbedingten Invaliditätsgrades, anhand dessen die erkrankten Patienten selbst ihre krankheitsbedingten alltäglichen Einschränkungen berichten und bewerten. Der Fragebogen umfasst 24 Fragen zur Fähigkeit, verschiedene Alltagsaktivitäten auszuführen. Dabei werden die Patienten beispielsweise gefragt, in wie weit sie in der Lage sind sich anzuziehen, zu essen und sich selbst Essen zuzubereiten sowie einkaufen zu gehen. Die Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich ihrer Fähigkeiten wird, je nach Antwort, in Skalenwerte transformiert.

- 0 Punkte = Unfähig, die Aktivität auszuführen
- 1 Punkt = Ausführung der Aktivität mit Einschränkungen
- 2 Punkte = Einschränkungsfreie Ausführung der Aktivität

Dabei wird durch die Beantwortung des Fragebogens ein Gesamt-*Score* der R-ODS generiert. Ein Gesamt-*Score* von 48 erreichbaren Punkten (maximal erreichbarer Punktwert) impliziert, dass die Patienten keine Einschränkungen im Alltag aufweisen, wohingegen ein Summenwert von 0 Punkten (minimal erreichbarer Punktwert) maximale Einschränkung der Alltagsaktivitäten der Patienten anzeigt.

Validität

Bei dem Fragebogen der R-ODS handelt es sich um ein Messinstrument, dessen Einsatz zur Bewertung der Einschränkungen von Alltagsaktivitäten bei Patienten mit krankheits- und therapiebedingter Polyneuropathie in verschiedenen Studien validiert wurde [70-72]. Im Allgemeinen handelt es sich bei der R-ODS um ein validiertes Messinstrument zur Bewertung der alltäglichen Einschränkungen von hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie [73]. Im Zuge der APOLLO-Studie wurde der R-ODS-Fragebogen ebenfalls zur Bewertung der alltäglichen Einschränkungen von hATTR-Amyloidosepatienten mit krankheitsbedingter Polyneuropathie validiert [74].

Patientenrelevanz

Die Fähigkeit zur Ausführung von alltäglichen Aktivitäten, welche der Selbstversorgung dienen, ist von immenser Bedeutung für den Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität. Durch die krankheitsbedingten Limitationen der alltäglichen Aktivitäten sind Patienten mit hATTR-Amyloidose oftmals massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Indem die hATTR-Amyloidosepatienten durch den R-ODS-Fragebogen ihre eigenen Aktivitätslimitationen bewerten, implizieren Änderungen der Gesamt-*Scores* direkt patientenrelevante Änderungen, da die Patienten diese selbst wahrnehmen und bewerten. Die Verbesserung der Lebensqualität ist zudem gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant [2].

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Die während der Behandlungsdauer beobachteten UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen/Verträglichkeit einer Therapie bei hATTR-Amyloidose. Die UE wurden standardisiert und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) in der APOLLO-Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 18.0 erhoben [7, 75].

Weiterhin wurde ebenfalls im Rahmen der Nebenwirkungen die Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS erhoben.

<u>Auftreten von unerwünschten Ereignissen</u>

Die während der Behandlungsdauer beobachteten UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen/Verträglichkeit einer Therapie bei hATTR-Amyloidose. Die UE wurden standardisiert und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) in der APOLLO-Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (MedDRA Version 18.0) erhoben [7, 75].

Operationalisierung

Die Analyse von UE wurde basierend auf solchen UE durchgeführt, die während der Behandlung (ab der ersten Dosis) und bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten sind. Auch die UE, welche zur *Baseline* bereits bestanden, sich jedoch unter Behandlung verschlimmert haben, wurden einbezogen.

Zur Darstellung der UE wurden zusätzlich SUE, UE, die zum Therapieabbruch/Widerruf der Einwilligung führten, und UE, die zum Tod führten, differenziert [7].

Validierung

Die Häufigkeit aller UE wurde während der Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und *Preferred Term* (MedDRA Version 18.0) erhoben.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UEs hat einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten. Die Vermeidung von UE ist laut § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [18, 19].

<u>Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS</u>

Operationalisierung

Der Fragebogen der C-SSRS stellt einen Fragebogen zur Einschätzung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten dar. So gliedert sich der Bogen in eine Sektion zur gezielten Abklärung von Suizidgedanken und eine Sektion zur Abklärung von suizidalem Verhalten. Die Sektionen sind wiederum von selbstverletzendem Verhalten abgegrenzt und gliedern sich in je fünf Kategorien [76]:

- Suizidgedanken:
  - Passiv (Wunsch tot zu sein)
  - Aktiv: Nicht-spezifische Suizidgedanken ohne Methode, Intention oder Plan
  - Aktiv: Gedanken an mindestens eine Methode zur Verübung des Suizids, aber ohne Intention oder Plan
  - Aktiv: Gedanken an mindestens eine Methode zur Verübung des Suizids sowie eine Intention, aber ohne Plan
  - Aktiv: Methode/n, Intention und ein zumindest teilweise ausgearbeiteter Plan
- Suizidales Verhalten:
  - Selbstmord: Ein selbstverletzendes Verhalten mit fatalem Ausgang, welches zumindest teilweise mit tödlicher Intention assoziiert war
  - Selbstmordversuch: Ein potenziell selbstverletzendes Verhalten, welches zumindest teilweise mit der Intention zu Sterben assoziiert war; tatsächliche Verletzungen müssen nicht zwangsläufig vorliegen

  - Unterbrochener Versuch: Äußere Umstände verhinderten einen Selbstmordversuch
  - Abgebrochener Versuch: Das selbstverletzende Verhalten wurde selbst unterbrochen, sodass ein Selbstmordversuch abgewendet wurde
  - Vorbereitende Maßnahmen für ein unmittelbar bevorstehendes suizidales Verhalten: Sämtliche Taten zur Vorbereitung eines Suizids abseits der Verbalisierung und Gedanken (z. B. Besorgungen zur Umsetzung der gewählten Methode, Anfertigen eines Abschiedsbriefs, Nachlassverwaltung etc.)
- Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidintention: Selbstverletzendes Verhalten, welches nicht mit der Intention zu Sterben assoziiert ist

Validität

Der Fragebogen der C-SSRS wurde bereits in mehreren Studien eingesetzt und wurde international validiert [77]. Die *Food and Drug Administration* (FDA; Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten) gibt den C-SSRS in einer „*Guidance for Industry*“ im Jahr 2012 als valides Instrument und als Mittel der Wahl an, um Suizidgedanken und suizidales Verhalten zu identifizieren und zu bewerten [76].

Patientenrelevanz

Der Einfluss des Auftretens von Suizidgedanken und von suizidalem Verhalten als Nebenwirkung einer Therapie hat einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten. Die Vermeidung von UE ist laut § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [18, 19]. Der progrediente Charakter der hATTR-Amyloidose sowie die hohe Sterblichkeit nach Diagnose stellen für die betroffenen Patienten eine große Belastung dar. Der Verlust der Autonomie und die starke Morbidität der Erkrankung können mit Gedanken an Suizid einhergehen, die sich mit Fortschreiten der Erkrankung verstärken und zu suizidalem Verhalten führen können. Die Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten ist aufgrund der direkten Verbindung zur Mortalität als patientenrelevant zu betrachten. In einer vorangegangenen Nutzenbewertung in der Indikation Schizophrenie wurden Suizide und das suizidale Verhalten, bewertet anhand der C-SSRS, durch das IQWiG als patientenrelevant angesehen [78].

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der APOLLO-Studie gemäß den Vorgaben des Statischen Analyseplans (SAP) basierend auf der *modified Intent-to-Treat* (mITT)-Population und die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population [6]. Die mITT-Population umfasst somit jene Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben.

Folgende Werte wurden im Ergebnisteil des vorliegenden Moduls 4A dargestellt:

Zusammengesetzte Endpunkte

Im Rahmen der APOLLO-Studie wurden überwiegend zusammengesetzte Endpunkte zur Bewertung der Effektivität von Patisiran erhoben. Diese Endpunkte wurden anhand der *Mixed-Effects Model Repeated Measures* (MMRM)-Methodik analysiert. In den Ergebnistabellen werden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn sowie die Veränderung zwischen Studienbeginn und Monat 18 pro Behandlungsgruppe dargestellt (*Last Squares* (LS) *mean change*). Der Behandlungseffekt wurde durch die Mittelwertdifferenz (MWD) zwischen den Behandlungsgruppen mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert quantifiziert. Als Effektschätzer wird zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (*Hedges' g*) mit 95 %-KI dargestellt. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der post-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert.

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte beschreibt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in der Analyse integriert sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das *Odds-Ratio* (OR), das *Risk Ratio* (RR) und die absolute Risikoreduktion (RD) mit jeweiligem 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Responder und Non-Responder berechnet und zwischen den Studienarmen anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test analysiert. Studienteilnehmer, für die keine Angaben vorlagen, gingen in die Analysen als Non-Responder ein.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer klinischen Studie erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit von Ergebnissen und Schlussfolgerungen gegenüber Variationen bezüglich methodischer Faktoren. In der zur Nutzenbewertung herangezogenen APOLLO-Studie diente als primäre Analyse die MMRM-Analyse.

Darüber hinaus wurden weitere Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Modul 4A für folgende Endpunkte dargestellt:

Binäre Analysen zur Verbesserung/Verschlechterung des mNIS+7 Gesamt-*Scores* und der *Scores* der Einzelkomponenten sowie der *Score*s der NIS-W Subkomponenten

Eine binäre Analyse zur Untersuchung, ob eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des mNIS+7 *Scores* nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* stattgefunden hat, wurde durchgeführt. Eine Verbesserung entsprach einer Verringerung des *Scores*, eine Verschlechterung ging mit einer Erhöhung des *Scores* einher, dabei wurden zwei Relevanzschwellen berücksichtigt:

- In der binären Analyse I entspricht die Veränderung der *Scores* um < 0 Punkte einer Verbesserung der polyneuropathischen Symptome, während eine Veränderung um ≥ 0 Punkte eine Verschlechterung bedeutet.
- In der binären Analyse II entspricht die Veränderung der *Scores* um < 2 Punkte einer Verbesserung der polyneuropathischen Symptome, während eine Veränderung um ≥ 2 Punkte eine Verschlechterung bedeutet. Der herangezogene Schwellenwert dieser *Responder*-Analyse zur Bewertung der NIS-W Subkomponente Muskelschwäche (NIS-*Lower Limbs*, NIS-LL) wurde bereits in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tafamidis hinzugezogen [24, 69].

Die Differenz inkl. 95 %-KI und p-Wert der jeweiligen Anteile mit Zustandsverbesserung/-verschlechterung in beiden Armen wurde berechnet. OR, RR und RD dienten als Effektschätzer. Die binären Analysen wurden für den Gesamt-*Score* des mNIS+7, dessen Einzel-*Scores* als auch die Sub-*Scores* von dessen *Weakness*-Einzelkomponente durchgeführt.

Verschlechterung im EQ-5D VAS im Vergleich zur *Baseline* anhand der MCID 7, 10 und 12

Eine binäre Analyse zur Feststellung, ob eine Verbesserung bzw. Verschlechterung im EQ-5D VAS nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* stattgefunden hat, wurde durchgeführt. Die Relevanzschwellen sind im Abschnitt 4.2.5.2 definiert. Die Differenz inkl. 95 %-KI und p-Wert der jeweiligen Anteile mit Verbesserung bzw. Verschlechterung im EQ-5D VAS in den beiden Armen wurde berechnet. OR, RR und RD dienten als Effektschätzer.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Es wurden Interaktionstests für definierte Subgruppen durchgeführt um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Belege ($p < 0,05$) auf eine Effektmodifikation gibt.

In der APOLLO-Studie wurden folgende Subgruppenanalysen *a priori* definiert [6]:

- Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≥ 65 vs. < 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. andere Regionen der Erde)
- NIS (< 50 vs. ≥ 50)
- Genotyp-Klasse (*early-onset* V30M vs. andere Mutationen)
- Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator (ja, nein)
- Vorherige Behandlung mit Tafamidis (ja, nein)
- Genotyp (V30M vs. andere Mutationen)
- FAP-Stadium (1 vs. ≥ 2)
- Kardiale Subpopulation definiert anhand des SAP [6] (ja, nein)

Potenzielle geographische Unterschiede wurden durch die Subgruppe *Region* abgedeckt. Neben den Subgruppen *Alter* und *Geschlecht* wurde auch die *Schwere der Erkrankung* abgebildet. Dazu wurden die Subgruppenanalysen *NIS*, *Genotyp-Klasse* und *FAP*-Stadium analysiert und dargestellt.

Darüber hinaus wurde die Vorbehandlung der Studienteilnehmer in zwei Subgruppenanalysen berücksichtigt. Dazu wurden die Subgruppenanalysen *vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator* sowie speziell die *vorherige Behandlung mit Tafamidis* durchgeführt.

Auch der Genotyp der Studienteilnehmer wurde auf eine Effektmodifikation hin untersucht, indem Subgruppenanalysen speziell für Patienten mit und ohne die weit verbreitete V30M-Mutation durchgeführt wurden.

Die Subgruppe *kardiale Subpopulation* bildet außerdem den Anteil der Studienteilnehmer ab, die eine durch die hATTR-Amyloidose verursachte kardiale Beteiligung aufwiesen. Diese wurde laut Studienprotokoll durch eine linksventrikuläre Wanddicke von ≥ 1,3 cm bei *Baseline* definiert, vorausgesetzt, eine Aortenklappen-Erkrankung oder Bluthochdruck lagen ursprünglich nicht vor.

Der NIS, die Genotyp-Klasse sowie die Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator waren u. a. auch stratifizierende Variablen zur Randomisierung.

Die Schwellenwerte/ Kategorien für Subgruppen, die anhand eines stetigen bzw. kategoriellen Merkmals gebildet wurden, wurden im Studienprotokoll festgelegt [79].

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest unterschiedliche Effekte ermittelt ($p < 0,05$ entspricht einem Beleg), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend den Angaben in Tabelle 4-7 bewertet. Die Ergebnisdarstellung in den Subgruppen erfolgte analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtstudienpopulation.

Tabelle 4-7: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes

Effekte in jeweiliger Subgruppe gleichgerichtet [ja/nein]	**Unterschied der Effekte zwischen den Behandlungs-Armen in Subgruppen signifikant [ja/nein]**	**Annahme einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch den Effektmodifikator [ja/nein]**
nein	ja	ja
nein	nein	nein
ja	-	nein

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
APOLLO (ALN-TTR02-004)	ja	ja	abgeschlossen	12/2013 – 08/2017	Patisiran+BSC, Placebo+BSC
BSC: *Best Supportive Care*					

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

Stand der Information: 03.08.2018

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Keine	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

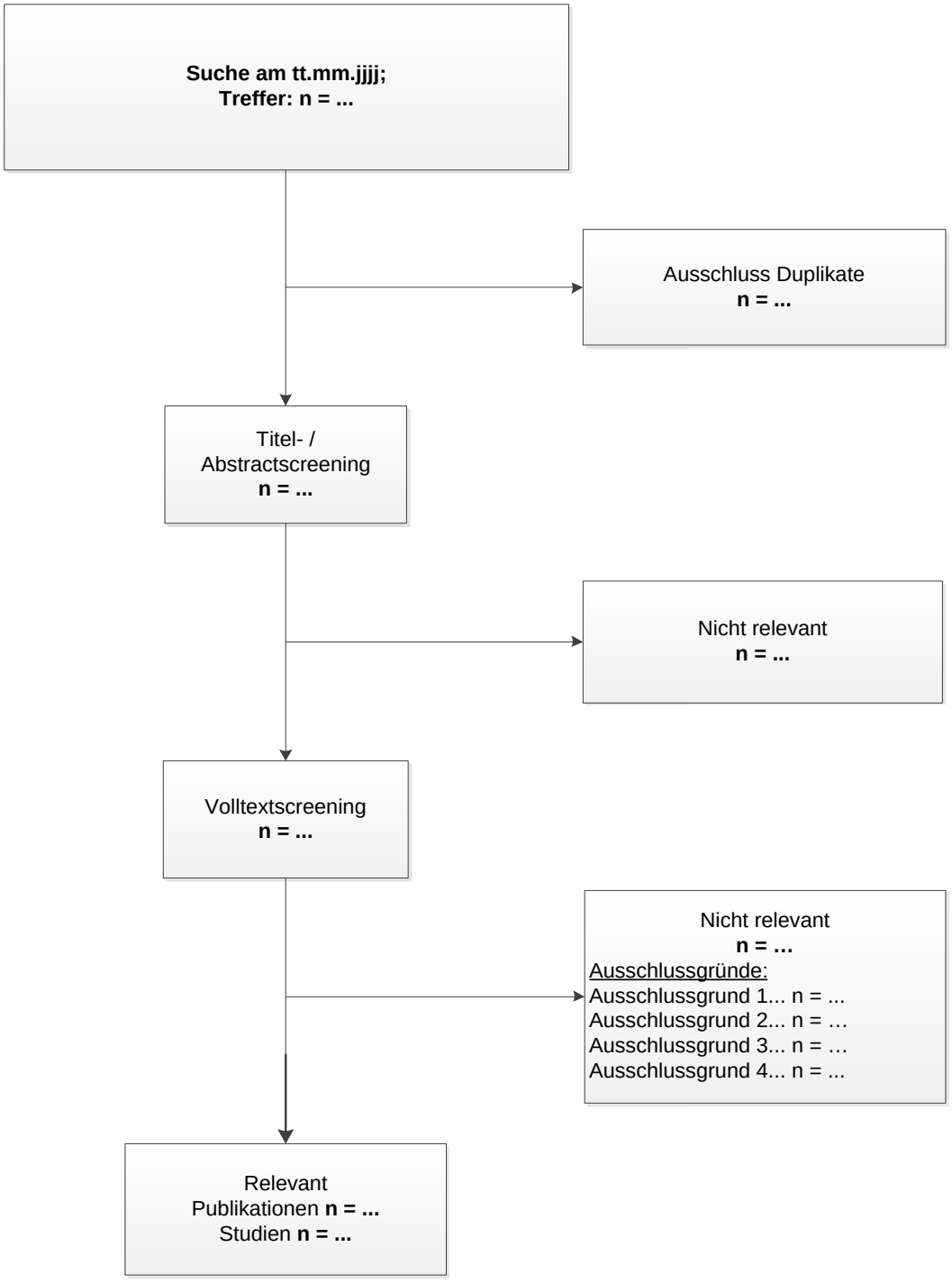

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

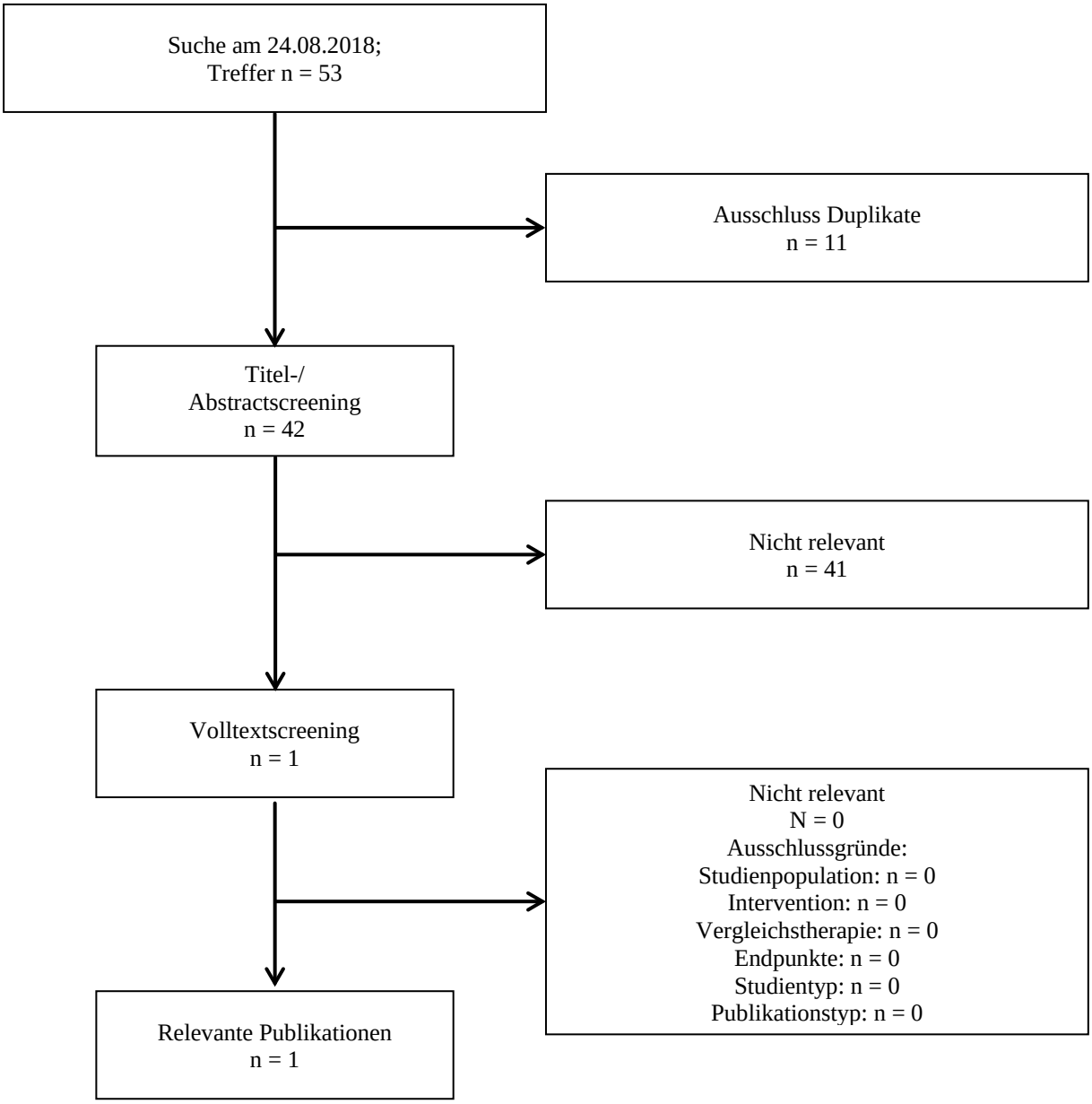

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche

Aus der bibliografischen Literaturrecherche am 24.08.2018 ergaben sich 53 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 11) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 42 Publikationen unter Berücksichtigung der im Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet.

Es wurde eine Publikation als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen: „*Patisiran, an RNAi Therapeutic for Hereditary Transthyretin Amyloidosis*“ (Adams *et al*., 2018). Dies ist die Publikation der Zulassungsstudie APOLLO (ALN-TTR02-004) [80].

Aus der bibliografischen Literaturrecherche ergibt sich somit keine weitere Studie, die zusätzlich zur Zulassungsstudie in diese Bewertung eingeschlossen werden kann.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
APOLLO (ALN-TTR02-004)	clinicaltrials.gov clinicaltrials.eu whoictrp ParmNetBund [81-85]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Aus der Recherche in den aufgeführten Studienregistern ließen sich neben der Zulassungsstudie APOLLO (ALN-TTR02-004) keine weiteren für diese Bewertung relevanten Studien identifizieren.

Stand der Information: 03.08.2018

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
APOLLO (ALN-TTR02-004)	ja	ja	nein	ja [7]	ja [81-85]	ja [80]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
APOLLO (ALN-TTR02-004)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie	Patisiran + BSC (n= 148) Placebo + BSC (n= 77)	Screening Innerhalb 42 Tage vor erster Dosis Behandlung 18 Monate (79-80 Wochen) Nachbeobachtung 56 Tage	Ort *Amerika* (Argentinien, Brasilien, Kanada, Mexiko, USA) *Asien* (Japan, Korea, Taiwan) *Europa* (Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Portugal, Schweden, Spanien, Türkei, Zypern) Zeitraum 12/2013 – 08/2017	Primärer Endpunkt Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte und weitere patientenrelevante Endpunkte Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Klassifizierung Veränderung der NT-proBNP-Serumkonzentration Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS Auftreten von UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder zum Tod führten Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS

BSC: *Best Supportive Care*; bzw.: beziehungsweise; COMPASS: *Composite Autonomic Symptom Score*; C-SSRS: *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); ggf.: gegebenenfalls; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; mBMI: *Modified Body Mass Index*; mNIS+7: *Modified Neuropathy Impairment Score* +7; NIS+7: *Neuropathy Impairment Score* +7; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND: *Polyneuropathy Disability*; RCT: *Randomized Controlled Trial*; R-ODS: *Rash-Built Overall Disability Score*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T10MWT: *Timed 10-Meter Walk Test*; UE: Unerwünschtes Ereignis; z. B.: Zum Beispiel

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

Studie	**Intervention**	**Kontrolle**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Patisiran + BSC 0,3 mg/kg Körpergewicht alle 21 Tage für 78 Wochen durch 70-minütige Infusion	Placebo + BSC 0,9 % Kochsalzlösung alle 21 Tage für 78 Wochen durch 70-minütige Infusion	Prämedikation in beiden Armen • Am Abend vor der Verabreichung des Studienmedikaments: o 8 mg Dexamethason (oral) o 500 mg Paracetamol (oral) o H2-Blocker (oral) – z. B. 150 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker • Mind. 60 min vor der Verabreichung des Studienmedikaments: o 20 mg Dexamethason (i.v.) o 500 mg Paracetamol/Acetaminophen (oral) o H2-Blocker (i.v.) – z. B. 150 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker o H1-Blocker (i.v.) – 50 mg Diphenhydramin oder äquivalenter H1-Blocker • Nach dem *Global Amendment* 6 konnte die Prämedikation reduziert werden: o Mind. 60 min vor der Verabreichung des Studienmedikaments: - 10 mg Dexamethason (i.v.) - 500 mg Paracetamol/Acetaminophen (oral) - H2-Blocker (i.v.) – z. B. 50 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker - H1-Blocker (i.v.) – 50 mg Diphenhydramin oder äquivalenter H1-Blocker

Quelle: [79]

BSC: *Best Supportive Care*; etc.: *et cetera*; i.v.: *intravenös*; ggf: gegebenenfalls; min: Minuten; mind.: mindestens; z. B.: zum Beispiel

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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Patisiran-Arm (N=148)	Placebo-Arm (N=77)
Demographische Charakteristika der Patienten			
Alter (Jahre) bei Screening	N	148	77
	MW	59,6	62,2
	SD	11,96	10,76
	Median	62,0	63,0
	Min; Max	24; 83	34; 80
Altersgruppe			
< 65	N (%)	86 (58,1)	44 (57,1)
65 – 74	N (%)	53 (35,8)	24 (31,2)
≥ 75	N (%)	9 (6,1)	9 (24,7)
Geschlecht			
Männlich	N (%)	109 (73,6)	58 (75,3)
Weiblich	N (%)	39 (26,4)	19 (24,7)
Ethnie			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	N (%)	17 (11,5)	11 (14,3)
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch	N (%)	130 (86,7)	65 (84,4)
Unbekannt	N (%)	1 (0,7)	1 (1,3)
Region			
Nordamerikanisch	N (%)	37 (25,0)	10 (13,0)
Westeuropa	N (%)	62 (41,9)	36 (46,8)
Weitere Regionen	N (%)	49 (33,1)	31 (40,3)
Asien	N (%)	23 (15,5)	21 (27,3)
Zentral-, Südamerika	N (%)	13 (8,8)	6 (7,8)
Osteuropa	N (%)	13 (8,8)	4 (5,2)
Krankheitsbezogene Charakteristika			
Jahre seit Diagnose	N	148	77
	MW	2,39	2,60
	SD	3,261	3,244
	Median	1,34	1,41
	Min; Max	0,0; 21,0	0,0; 16,5

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Patisiran-Arm (N=148)	Placebo-Arm (N=77)
Alter (Jahre) bei erstmaligem Einsetzen von Symptomen der hATTR-Amyloidose			
< 50	N (%)	42 (28,4)	20 (26,0)
≥ 50	N (%)	106 (71,6)	57 (74,0)
NIS bei *Baseline*			
< 50	N (%)	62 (41,9)	35 (45,5)
≥ 50 - < 100	N (%)	63 (42,6)	33 (42,9)
≥ 100	N (%)	23 (15,5)	9 (11,7)
NIS *bei Baseline*	N	148	77
	MW	80,93	74,61
	SD	41,507	37,041
	Median	76,94	71,50
	Min; Max	8,0; 165,0	11,0; 153,5
Polyneuropathy Disability (PND) Stadium			
I	N (%)	36 (24,3)	20 (26,0)
II	N (%)	43 (29,1)	23 (29,9)
IIIA	N (%)	41 (27,7)	22 (28,6)
IIIB	N (%)	28 (18,9)	11 (14,3)
IV	N (%)	0 (0)	1 (1,3)
Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) Stadium			
0	N (%)	0 (0)	0 (0)
1	N (%)	67 (45,3)	37 (48,1)
2	N (%)	81 (54,7)	39 (50,6)
3	N (%)	0 (0)	1 (1,3)
Genotyp			
V30M	N (%)	56 (37,8)	40 (51,9)
Andere Mutation	N (%)	92 (62,2)	37 (48,1)
Genotyp-Klasse			
V30M mit frühem Krankheitsbeginn (< 50 Jahre)	N (%)	13 (8,8)	10 (13,0)
Anderen Mutationen (einschließl. V30M mit spätem Krankheitsbeginn)	N (%)	135 (91,2)	67 (87,0)

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Patisiran-Arm (N=148)	Placebo-Arm (N=77)
Vorbehandelt mit Tetramer-Stabilisator			
Nein	N (%)	70 (47,3)	36 (46,8)
Ja	N (%)	78 (52,7)	41 (53,2)
Tafamidis	N (%)	47 (31,8)	27 (35,1)
Diflunisal	N (%)	31 (20,9)	14 (18,2)
Zeit nach letzter Gabe eines Tetramer-Stabilisators bis zu erster Dosis (Tage)	MW	54,2	31,4
	SD	124,94	29,32
	Median	27,0	22,0
	Min; Max	4; 1037	6; 148
Karnofsky Performance Status (KPS)			
60	N (%)	49 (33,1)	22 (28,6)
70-80	N (%)	80 (54,1)	45 (58,4)
90-100	N (%)	19 (12,8)	10 (13,0)
Kardiale Subpopulation			
Ja	N (%)	90 (60.8)	36 (46.8)
Nein	N (%)	58 (39.2)	41 (53.2)
New York Heart Association (NYHA) *Class*			
I	N (%)	70 (47,3)	40 (51,9)
II	N (%)	77 (52,0)	36 (46,8)
III	N (%)	0 (0)	0 (0)
IV	N (%)	0 (0)	0 (0)
Fehlende Angabe	N (%)	1 (0,7)	1 (1,3)

Quelle: [7]

FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KPS: *Karnofsky Performance Status;* Max: Maximum; Min: Minimum; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NYHA: *New York Heart Association*; MW: Mittelwert; PND: *Polyneuropathy Disability*; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); V30M: Valin30Methionin

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

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

Charakteristika der APOLLO-Studie

Studiendesign

Die APOLLO-Studie ist eine doppelt verblindete, randomisierte, multizentrische und kontrollierte Phase III-Studie, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran in Kombination mit BSC im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung mit BSC bei erwachsenen hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie untersucht wurde. Die Studie ist abgeschlossen (Studienende: 17.08.2017). Die Studienteilnehmer wurden in zwei vergleichende Arme mit entweder einer Behandlung mit Patisiran oder mit Placebo in einem Verhältnis von 2:1 zugeteilt. In beiden Therapiearmen war eine bestmögliche supportive Therapie begleitend vorgesehen. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines *Interactive Response*- bzw. *Interactive Voice Response*-Systems (IRS/IVRS) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren: NIS (5 - 49 vs. 50 - 130), früher Krankheitsbeginn mit V30M-Genotyp (im Alter < 50 Jahre) vs. alle anderen Genotypen (einschließlich V30M mit spätem Krankheitsbeginn) und vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren (Tafamidis und Diflunisal) vs. keine vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren. Die *Baseline*-Charakteristika sind in den beiden Therapiearmen ausgeglichen (siehe

Tabelle 4-14).

Studienpopulation

Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten (18 bis 85 Jahre) mit Polyneuropathie wurden eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wiesen einen Karnofsky *Performance* Status von ≥ 60 auf. Ihr NIS lag zwischen 5 bis einschließlich 130 und das PND-Stadium lag bei ≤ IIIb. In der Studie waren auch Patienten eingeschlossen, die neben einer krankheitsbedingten Polyneuropathie eine kardiale Beteiligung als Manifestation der hATTR-Amyloidose aufwiesen.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmer im Interventionsarm erhielten Patisiran alle 21 Tage für 78 Wochen mit einer Wirkstoffdosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht in Form einer 70-minütigen Infusion. Die Studienteilnehmer im Kontrollarm erhielten analog zum Interventionsarm Placebo (0,9 % Natriumchloridlösung) in Form einer 70-minütigen Infusion alle 21 Tage für 78 Wochen.

Dauer der Studie

Die Studie dauerte inkl. des 42-Tage *Screening*-Zeitraums ca. 21 Monate. Zusätzlich zu den 21-tägigen Besuchen zur Verabreichung der Studienmedikation wurde nach neun und 18 Monaten Behandlung die Wirksamkeit mithilfe von ambulanten Besuchen untersucht.

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Patisiran und BSC im Vergleich zu Placebo und BSC wurde im Rahmen der APOLLO-Studie anhand von Endpunkten untersucht, welche die Morbidität und die Lebensqualität der hATTR-Amyloidosepatienten abbilden. Die Sicherheit von Patisiran wurde auf Basis der im Studienverlauf auftretenden unerwünschten Ereignisse untersucht.

Analyse-Population

Die Wirksamkeitsparameter wurden anhand der mITT-Population dargestellt. Die mITT umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Patisiran (n=148) bzw. Placebo (n=77) erhalten haben. Die Sicherheitsparameter wurden anhand der *as-treated* Population dargestellt. Diese wird im Folgenden als *Safety*-Population bezeichnet. Die *Safety*-Population umfasst somit alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Patisiran (n=148) bzw. Placebo (n=77) erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer erhielten somit mindestens eine Dosis Patisiran bzw. Placebo.

Die in diesem Modul 4A dargestellten Studienergebnisse spiegeln die Ergebnisse nach Studienende wider. Der abschließende Studienbericht ist auf den 20. November 2017 datiert [7].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in Studienzentren auf den nord-, mittel- und südamerikanischen Kontinenten sowie in Asien und Europa, u. a. auch in Deutschland, durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse zum Merkmal *Region* ergab in der Mehrheit der patientenrelevanten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Regionen Nordamerika, Asien, und Europa (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.2 sowie Tabelle 4-75). Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
APOLLO (ALN-TTR02-004)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuordnung der Studienteilnehmer in der APOLLO-Studie erfolgte randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis zum Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm von 2:1, wobei Stratifizierungsfaktoren wie NIS (5 - 49 vs. 50 - 130), früher Krankheitsbeginn mit V30M-Genotyp (im Alter < 50 Jahre) vs. alle anderen Genotypen (einschließlich V30M mit spätem Krankheitsbeginn) und vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren vs. keine vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren berücksichtigt wurden. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte hierbei zentral und unabhängig anhand eines IRS/IVRS.

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, bei der sowohl die Studienteilnehmer als auch die Behandler bezüglich der Studienmedikation verblindet waren. Auch die Studienteilnehmer, die aufgrund einer schnell fortschreitenden Erkrankung die Einnahme der Studienmedikation abbrachen, verblieben bis zum Ende der Studie verblindet. Zudem hatte sämtliches Studienpersonal keine Kenntnis über klinische Laborergebnisse, die eine Entblindung verursachen könnten. Weiterhin waren sämtliche Endpunkterheber hinsichtlich früherer im Rahmen der Studie erfasster Ergebnisse (z. B. zur *Baseline*, 9-Monats-Erhebung) verblindet.

Die durch die Studie generierten und im Studienbericht sowie in der Studienpublikation dargestellten Ergebnisse [7, 79, 80] sind untereinander konform und entsprechen den Auswertungen gemäß des statistischen Analyseplans [6]. Daher ist eine ergebnisgesteuerte Auswertung der Ergebnisse auszuschließen.

In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als *niedrig* eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzendimension	Endpunkte[a]	Darstellung im Dossier
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Mortalität	Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht erhoben	nein
	Morbidität	Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7	ja
		Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7	ja
		Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI	ja
		Veränderung der körperlichen Funktionalität anhand des T10MWT	ja
		Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31	ja
		Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS	ja
		Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung	ja
		Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration	ja
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN	ja
		Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von UE	ja
		Auftreten von SUE	ja
		UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligungserklärung führten	ja
		UE, die zum Tod führten	ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkte[a]	Darstellung im Dossier
		Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS	ja

a: Der Erhebungszeitraum der Endpunkte umfasste die Zeit ab *Baseline* bis 18 Monate nach Behandlung mit der Studienmediaktion.

COMPASS: *Composite Autonomic Symptom Score*; C-SSRS: *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); mBMI: modifizierter *Body-Mass-Index*; mNIS: modifizierter NIS; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND: *Polyneuropathy Disability*; R-ODS: *Rash-Built Overall Disability Score;* T10MWT: *Timed 10-Meter Walk Test*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Zur Nutzendimension Mortalität wurden in der APOLLO-Studie keine Endpunkte erhoben, gemäß der Studienunterlagen waren ebenfalls keine Mortalitäts-Endpunkte präspezifiziert. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Der mNIS+7 ist ein zusammengesetzter Endpunkt und bildet sensomotorische Fähigkeiten ab. Die Veränderung des mNIS+7 wird zum Zeitpunkt *Baseline* sowie nach 9 und 18 Monate nach Behandlung erhoben und pro Studienteilnehmer verglichen. Die Erhebung erfolgt je Zeitpunkt als Duplikat in einem Abstand von min. 24 Stunden. Der Durchschnitt der Duplikatwerte wird dargestellt. Der maximale *Score* beträgt 304 Punkte. Ein höherer *Score* geht mit einer stärkeren Symptomatik einher. Der mNIS+7 beinhaltet fünf separat zu beurteilende Domänen, welche in Summe den mNIS+7 bilden: • NIS-*Weakness* (max. 192 Punkte) o *Upper Limbs* o *Lower Limbs/Cranial Nerves* • NIS-*Reflexes* (max. 20 Punkte) • QST (max. 80 Punkte) • Σ5 NCS (bestehend aus ulnarem CMAP, ulnarem SNAP, suralem SNAP, tibialem CMAP und peronealem CMAP) (max. 10 Punkte) • PBP (max. 2 Punkte) Darstellung der Ergebnisse Die Analyse des zusammengesetzten Endpunktes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert dargestellt. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierendem 95 %-KI diente als Effektschätzer. Die Ergebnisse wurden sowohl für den Gesamt-*Score* des mNIS+7 als auch für dessen einzelne Domänen und den Subdomänen der NIS-*Weakness* Domäne ermittelt. Sensitivitätsanalysen • Binäre Analyse I: Jegliche Verbesserung (< 0 Punkte Anstieg) oder Verschlechterung/Stabilisierung (≥ 0 Punkte Anstieg) im mNIS+7 Gesamt-*Score* bzw. den *Scores* der Einzelkomponenten und *Weakness*-Subkomponenten nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* Die binäre Analyse der mITT-Population beschreibt tabellarisch die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis, ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm sowie den p-Wert, OR, RR, ARD mit jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer.

Studie	Operationalisierung
	• Binäre Analyse II: *Responder*-Analyse, bei der ein *Responder* eine Veränderung von < 2 Punkten und ein Non-*Responder* eine Veränderung von ≥ 2 Punkten des mNIS+7 Gesamt-*Scores* bzw. den *Scores* der Einzelkomponenten und *Weakness*-Subkomponenten nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* aufweist. Die binäre Analyse der mITT-Population beschreibt tabellarisch die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis, ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm sowie den p-Wert, OR, RR, ARD mit jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer.
Quelle: [5-7] ARD: Absolute Risikodifferenz; CMAP: Muskelsummenpotenzial; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; mNIS+7: Modifizierter NIS+7; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NCS: *Nerve Conduction Studies*; nds: *Normal Deviates*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: *Odds Ratio*; PBP: *Postural Blood Pressure*; QST: *Quantitative Sensory Testing*; RR: *Risk Ratio*; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SNAP: Sensorisches Nervenaktionspotenzial	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
mNIS+7 Gesamt-*Score*[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	80,93 (41,507)	75,13 (43,18)	-6,03 (1,739)	-33,99 [-39,86; -28,13]; 9.26×10^{-24}	-1,71 [-2,07; -1,34]
Placebo	51/77 (66,2)	74,61 (37,041)	101,09 (45,35)	27,96 (2.602)		

Quelle: [5, 7]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5, 6].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mNIS+7: modifizierter NIS+7; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Bezüglich des Gesamt-*Scores* des mNIS+7 wurde in der APOLLO-Studie bei Studienteilnehmern, die mit Patisiran behandelt wurden, nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* eine Veränderung des *LS-Mean* um -6,03 Punkte beobachtet, bei Studienteilnehmern im Kontrollarm hingegen um 27,96 Punkte. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen, die Veränderungsdifferenz betrug insgesamt -33,99 Punkte [(95 %-KI: -39,86; -28,13; p < 0,0001)]. Dieser Unterschied im Behandlungseffekt war anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz, welche anhand des *Hedges' g* berechnet wurde, klinisch relevant zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: -1,71 (95 %-KI: -2,07; -1,34].

Beim mNIS+7 handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich in fünf verschiedene Domänen gliedert. Die Ergebnisse aller mNIS+7-Einzelkomponenten sind in Tabelle 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
mNIS+7 *Weakness*[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	32,69 (25,226)	33,72 (28,340)	0,05 (1,306)	-17,87 [-22,32; -13,43]; 1,404 x 10^{-13}	-1,20 [-1,54; -0,85]
Placebo[c]	51/77 (66,2)	29,03 (22,950)	46,32 (31,768)	17,93 (1,959)		
mNIS+7 *Reflexes*[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	12,81 (6,066)	13,34 (6,007)	0,23 (0,270)	-1,08 [-2,00; -0,17]; 0,02074	-0,35 [-0,67; -0,02]
Placebo[c]	51/77 (66,2)	12,75 (5,901)	14,38 (5,509)	1,32 (0,412)		
mNIS+7 *Quantitive Sensory Testing*[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	27,19 (17,734)	20,18 (14,595)	-6,04 (0,98)	-13,05 [-16,33; -9,77]; 2,335 x 10^{-13}	-1,16 [-1,50; -0,82]
Placebo[c]	51/77 (66,2)	24,79 (15,337)	31,32 (16,651)	7,01 (1,471)		
mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5*[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	7,58 (2,324)	7,45 (2,287)	-0.03 (0,090)	-1,04 [-1,35; -0,74]; 2,333 x 10^{-10}	-1,01 [-1,34;-0,67]
Placebo[c]	51/77 (66,2)	7,43 (2,239)	8,32 (1,766)	1,02 (0,138)		
mNIS+7 Lageabhängiger Blutdruck (*Postural Blood Pressure*)[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	0,66 (0,791)	0,45 (0,691)	-0,21 (0,05)	-0,28 [-0,47; -0,10]; 3,394 x 10^{-3}	-0,45 [-0,78; -0,13]
Placebo[c]	51/77 (66,2)	0,61 (0,742)	0,75 (0,739)	0,08 (0,08)		

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
Quelle: [5, 7] a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7]. b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5, 6]. KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mNIS+7: modifizierter NIS+7; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin						

Die zwischen den Studienarmen ermittelten Veränderungsdifferenzen der mNIS+7-Einzeldomänen lagen, konsistent zum Ergebnis des Gesamt-*Scores*, durchgehend im negativen Änderungsbereich. Diese belegten daher übereinstimmend mit den Ergebnissen des Gesamt-*Scores* den signifikanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war bezüglich des mNIS+7 *Quantitive Sensory Testing-Scores* [*Hedges' g*: -1,16 (95 %-KI: -1,50; -0,82)] und des *Scores* der Einzelkomponente *Nerve Conduction Studies Σ5* [*Hedges' g*: -1,01 (95 %-KI: -1,34; -0,67)], welche die durch die sensorische Polyneuropathie bedingten Empfindungs- bzw. die Reizweiterleitungseinschränkung widerspiegeln, nicht nur signifikant sondern auch klinisch relevant zugunsten der Patisiran-Behandlung.

Die Studienteilnehmer des Patisiran-Arms wiesen nach 18 Monaten eine Mittelwertsveränderung des *Scores* der *Weakness*-Einzelkomponente um 0,05 Punkte auf, was als Aufhalten der Symptomverschlechterung (hier: Muskelschwäche) interpretierbar ist. Im Vergleich hierzu zeigte sich für die Studienteilnehmer des Placebo-Arms eine Mittelwertsveränderung um 17,93 Punkte und somit eine deutliche Verschlechterung der Symptomatik (etwa Verpoppelung des NIS-Weakness-*Scores* zu Baseline). Dies entspricht einer signifikanten Veränderungsdifferenz des *Weakness-Scores* zwischen beiden Studienarmen um -17,87 Punkte [(95 %-KI: -22,32; -13,43; p < 0,0001)]. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen resultiert in einem klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt zugunsten von Patisiran gegenüber der Kontrolltherapie [*Hedges' g*: -1,71 (95 %-KI: -2,07; -1,34)].

In der APOLLO-Studie war die Veränderung der Muskelschwäche als polyneuropathisches Symptom, gemessen anhand der NIS-*Weakness*-Einzelkomponente, ein präspezifizierter Endpunkt. Der NIS-*Weakness* gliedert sich in die Subdomänen *Lower Limbs* und *Upper Limbs/Cranial Nerves.* Ergebnisse dieser Subdomänen sind in Tabelle 4-21 dargestellt. Insbesondere die Subdomäne *Lower Limbs* wurde vom G-BA bereits als relevant zur Bewertung der durch die hATTR-Amyloidose bedingten polyneuropathischen Symptomatik eingestuft [68].

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten der mNIS+7 *Weakness*-Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
mNIS+7 *Weakness – Lower Limbs*[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	19,79 (13,988)	20,31 (15,450)	-0,15 (0,723)	-9,32 [-11,76; -6,87]; 1,786 x10^{-12}	-1,13 [-1,47; -0,78]
Placebo[c]	51/77 (75,3)	18,01 (13,746)	26,67 (17,299)	9,17 (1,082)		
mNIS+7 *Weakness – Upper Limbs/Cranial Nerves*[a,b]						
Patisiran	137/148 (92,6)	12,91 (13,715)	13,41 (14,903)	0,21 (0,764)	-8,41 [-11,01; -5,81]; 1,126 x 10^{-9}	-0,96 [-1,29; -0,62]
Placebo[c]	51/77 (75,3)	11,02 (11,349)	19,64 (16,928)	8,62 (1,1153)		

Quelle: [5]

a: Die Werte zur *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmedikation zensiert [5, 6].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mNIS+7: Modifizierter NIS+7; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Für die *Lower Limbs-Scores* konnte anhand der Differenz der LS-*Mean* Veränderungen nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Patisiran gezeigt werden [Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* (95 %-KI): -9,32 (-11,76; -6,87); p < 0,0001)]. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Patisiran war nicht nur signifikant, sondern auch klinisch relevant [*Hedges' g*: -1,13 (95 %-KI: -1,47; -0,78)]. Ein signifikanter sowie klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen war auch für den *Upper Limbs*/*Cranial Nerves Subscore* zu beobachten und begünstigte ebenfalls die Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: -0,96 (95 %-KI: -1,29; -0,62)].

Sensitivitätsanalysen zum mNIS+7

Die Primäranalyse basierend auf den Änderungsdifferenzen des mNIS+7 zeigte bezüglich der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik einen signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekt zugunsten von Patisiran gegenüber der Kontrolltherapie. Neben der Auswertung der Änderungsdifferenzen wurden zudem binäre Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Ergebnisrobustheit der Primäranalyse des Endpunktes durchgeführt.

Die Linderung der massiv belastenden Krankheitssymptomatik, insbesondere jene der krankheitsbedingten rasch fortschreitenden Polyneuropathie, ist das priorisierte Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit fortschreitender hATTR-Amyloidose (siehe Modul 3.2.2). Um diesen Aspekt in Bezug auf die polyneuropathische Symptomatik bei der Auswertung der Studiendaten zu berücksichtigen, wurde bei der ersten binären Sensitivitätsanalyse als konservativer Ansatz der Anteil an Studienteilnehmern, die nach 18 Monaten Behandlung eine jegliche Verbesserung (Veränderung der Werte um < 0 Punkte) bzw. eine Stabilisierung/Verschlechterung der polyneuropathischen Symptomatik im Vergleich zur *Baseline* aufgewiesen haben, in beiden Behandlungsarmen untersucht und miteinander verglichen. Zuvor wurde dieses *Response*-Kriterium unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung vom IQWiG bei der Bewertung der polyneuropathischen Symptomatik akzeptiert, da aufgrund des kontinuierlich fortschreitenden Charakters das Aufhalten der polyneuropathischen Symptomverschlechterung (definiert als Veränderung des mNIS+7 < 0) insbesondere für Patienten mit milder, aber auch mit fortgeschrittener Krankheitsausprägung von großer Bedeutung ist, da die Progredienz der Erkrankung mit weiteren Belastungen für die betroffenen Patienten durch die Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Die binäre Analyse erfolgte analog zur Primäranalyse sowohl für den mNIS+7 Gesamt-*Score* (Tabelle 4-22) als auch für dessen Einzel-*Scores* (Tabelle 4-23) und für die Sub-*Scores* der *Weakness*-Komponente (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-22: Ergebnisse der binären Analyse I zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**OR[b,c] [95-% KI], p-Wert** **RR[b,d][95-% KI], p-Wert** **ARD[e][95-% KI], p-Wert**
Verbesserung (Veränderung < 0 Punkte) vs. Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung ≥ 0 Punkte)[a]				
mNIS+7 Gesamt-*Score*				
Patisiran	83/148 (56,1)	54/148 (36,5)	11/148 (7,4)	39,9 [11,0; 144,4], p = 1,823 x 10^{-15} 15,4 [5,0; 46,9], p = 1,571 x 10^{-6} 51,0 [41,7; 60,3]; p = 6,321 x 10^{-27}
Placebo	3/77 (3,9)	48/77 (62,3)	26/77 (33,8)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von 0 < Punkten (*Responder*) und ≥ 0 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 0 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: modifizierter NIS+7; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin

Tabelle 4-23: Ergebnisse der binären Analyse I zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert
Verbesserung (Veränderung < 0 Punkte) vs. Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung ≥ 0Punkte)[a]				
mNIS+7 *Weakness*				
Patisiran	59/148 (39,9)	78/148 (52,7)	11/148 (7,4)	66,7 [7,9; 561,7], p = 2,468 x 10^{-10} 32,1 [4,5; 227,4], p = 5,093 x 10^{-4} 37,6 [21,8;53,5], p = 3,213 x 10^{-6}
Placebo	1/77 (1,3)	50/77 (64,9)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Reflexes*				
Patisiran	30/148 (20,3)	107/148 (72,3)	11/148 (7,4)	3,8 [1,4; 10,5], p = 5,659 x 10^{-3} 3,2 [1,3; 8,0], p = 0,01145 14,1 [5,7; 22,5], p = 0,001022
Placebo	5/77 (6,5)	46/77 (59,7)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Quantitive Sensory Testing*				
Patisiran	96/148 (64,9)	41/148 (27,7)	11/148 (7,4)	11,7 [5,4; 25,3], p = 1,476 x 10^{-12} 3,5 [2,2; 5,6], p = 8,021 x 10^{-8} 47,5 [36,9; 58,0], p = 1,225 x 10^{-18}
Placebo	15/77 (19,5)	36/77 (46,8)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5*				
Patisiran	41/148 (27,7)	96/148 (64,9)	11/148 (7,4)	5,6 [2,1; 14,7], p = 1,130 x 10^{-4} 4,5 [1,9; 11,0], p = 8,417 x 10^{-4} 20,9 [11,8; 30,1] , p = 7,395 x 10^{-6}
Placebo	5/77 (6,5)	46/77 59,7	26/77 33,8	
mNIS+7 Lageabhängiger Blutdruck (*Postural Blood Pressure*)				
Patisiran	44/148 (29,7)	93/148 (62,8)	11/148 (7,4)	1,6 [0,8; 3,1], p = 0,1434 1,4 [0,9; 2,4], p = 0,1514 9,1 [-2,6; 20,8] , p = 0,1275
Placebo	16/77 (20,8)	35/77 (45,5)	26/77 (33,8)	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert RR[b,d] [95 %-KI], p-Wert ARD[e] [95 %-KI], p-Wert
Quelle: [5] a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von 0 < Punkten (*Responder*) und ≥ 0 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 0 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5]. b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran. c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5]. d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5]. e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI. ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: modifizierter NIS+7; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin				

Tabelle 4-24: Ergebnisse der binären Analyse I zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten der mNIS+7 *Weakness*-Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b,d][95 %-KI], p-Wert** **ARD[e][95 %-KI], p-Wert**
Verbesserung (Veränderung < 0 Punkte) vs. Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung ≥ 0Punkte)[a]				
mNIS+7 *Weakness – Lower Limbs*				
Patisiran	53/148 (35,8)	84/148 (56,8)	11/148 (7,4)	22,4 [5,3; 95,5], p = 1,08 x 10^{-8} 14,9 [3,7; 59,3], p = 1,293 x 10^{-4} 32,4 [23,6; 41,3], p = 6,747 x 10^{-13}
Placebo	2/77 (2,6)	49/77 (63,6)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Weakness – Upper Limbs/Cranial Nerves*				
Patisiran	50/148 (33,8)	87/148 (58,8)	11/148 (7,4)	8,9 [3,2; 25,1], p = 1,149 x 10^{-6} 6,9 [2,6; 18,4], p = 1,143 10^{-4} 28,6 [19,3; 37,8], p = 1,319 x 10^{-9}
Placebo	4/77 (5,2)	47/77 (61,0)	26/77 (33,8)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von 0 < Punkten (*Responder*) und ≥ 0 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 0 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: modifizierter NIS+7; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin

Die Ergebnisse der binären Analyse mit dem *Response*-Kriterium „Veränderung des *Scores* um < 0 Punkte“ zeigten für den mNIS+7 Gesamt-*Score*, dass für Studienteilnehmer unter Patisiran-Therapie die Chance, nach 18 Monaten Behandlung eine Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik zu erlangen, eindeutig sowie statistisch signifikant höher war als für Teilnehmer des Kontrollarms [OR: 39,9 (95 %-KI: 11,0; 144,4); $p = 1{,}823 \times 10^{-15}$].

Die analog durchgeführten binären Analysen der Einzelkomponenten-*Scores* waren durchweg konsistent zum entsprechenden Ergebnis des mNIS+7 Gesamt-*Scores*. Daher zeigten auch die Ergebnisse dieser binären Analyse, dass im Gegensatz zur Placebo-basierten Kontrolltherapie signifikant mehr Studienteilnehmer durch die Patisiran-Behandlung nach 18 Monaten eine Abnahme der Einzelkomponenten-*Scores* aufwiesen und somit eine allgemeine Verbesserung ihrer polyneuropathischen Symptomatik vorlag.

Des Weiteren wurden die mNIS+7-Daten anhand einer weiteren binären Analyse auf Basis der Änderungssensitivität um 2 Punkte durchgeführt. Da das Therapieziel von Patisiran primär im Aufhalten der Symptomverschlechterung und somit in der Stabilisierung bzw. Linderung der polyneuropathischen Symptomatik liegt, wurde die Schwelle von 2 Punkten, welche die kleinste messbare Veränderung auf der Skala des NIS-LL darstellt, als angemessen angesehen, um Patienten ohne Fortschreiten der Neurodegeneration zu identifizieren. Dieses Vorgehen ist analog zur Methodik, welche bereits vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation hATTR-Amyloidose verursachte Polyneuropathie herangezogen wurde [24, 68]. Analog zur Primäranalyse erfolgten die binären Analysen sowohl für den mNIS+7 Gesamt-*Score* (Tabelle 4-25) als auch für die *Scores* der Einzeldomänen des mNIS+7 (Tabelle 4-26) und für die *Scores* der Subdomänen des NIS-*Weakness* (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-25: Ergebnisse der binären Analyse II zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 2 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 2 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert; RR[b,d][95 %-KI], p-Wert; ARD[e][95 %-KI], p-Wert**
Responder (Veränderung < 2 Punkte) vs. Non-Responder (Veränderung ≥ 2 Punkte)[a]				
mNIS+7 Gesamt-*Score*				
Patisiran	91/148 (61,5)	46/148 (31,1)	11/148 (7,4)	23,0 [8,7; 60,4], p = 3,274 x 10^{-16} 10,1 [4,3; 23,8], p = 1,062 x 10^{-7} 54,0 [44,3; 63,8], p = 1,89 x 10^{-27}
Placebo	5/77 (6,5)	46/77 (59,7)	26/77 (33,8)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von 2 < Punkten (*Responder*) und ≥ 2 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 2 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: modifizierter NIS+7; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin

Tabelle 4-26: Ergebnisse der binären Analyse II zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 2 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 2 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert; RR[b,d][95 %-KI], p-Wert; ARD[e][95 %-KI], p-Wert
Responder (Veränderung < 2 Punkte) vs. Non-Responder (Veränderung ≥ 2 Punkte)[a]				
mNIS+7 *Weakness*				
Patisiran	75/148 (50,7)	62/148 (41,9)	11/148 (7,4)	9,7 [4,3; 22,1], p = 5,124 x 10^{-10} 5,8 [2,8; 12,1], p = 1,751 x 10^{-6} 41,5 [31,2; 51,9], p = 3,793 x 10^{-15}
Placebo	7/77 (9,1)	44/77 (57,1)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Reflexes*				
Patisiran	93/148 (62,8)	44/148 (29,7)	11/148 (7,4)	3,3 [1,8; 5,8], p = 4,312 x 10^{-5} 1,9 [1,3; 2,6], p = 1,756 x 10^{-4} 28,8 [15,8; 41,9], p = 1,546 x 10^{-5}
Placebo	27/77 (35,1)	24/77 (31,2)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Quantitive Sensory Testing*				
Patisiran	107/148 (72,3)	30/148 (20,3)	11/148 (7,4)	7,1 [3,7; 13,6], p = 2,159 x 10^{-10}; 2,5 [1,7; 3,4], p = 1,999 x 10^{-7}; 43,8 [32,0; 55,7], p = 3,514 x 10^{-13}
Placebo	24/77 (31,2)	27/77 (35,31)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5*				
Patisiran	131/148 (88,5)	6/148 (4,1)	11/148 (7,4)	10,1 [5,0; 20,6], p = 1,676 10^{-12} 2,0 [1,6; 2,6], p = 2,239 x 10^{-8} 45,7 [34,2; 57,2], p = 8,302 10^{-15}
Placebo	35/77 (45,5)	16/77 (20,8)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 Lageabhängiger Blutdruck (*Postural Blood Pressure*)				
Patisiran	136/148 (91,9)	1/148 (0,7)	11/148 (7,4)	7,9 [3,5; 17,7], p = 4,364 x $^{-8}$ 1,5 [1,1; 2,0], p = 7,904 x 10^{-3} 30,8 [15,8; 45,8], p = 5,819 x 10^{-5}
Placebo	49/77 (63,6)	2/77 (2,,6)	26/77 (33,8)	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 2 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 2 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert; RR[b,d][95 %-KI], p-Wert; ARD[e][95 %-KI], p-Wert
Quelle: [5] a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von 2 < Punkten (*Responder*) und ≥ 2 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 2 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5]. b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran. c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5]. d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5]. e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI. ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: modifizierter NIS+7; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin				

Tabelle 4-27: Ergebnisse der binären Analyse II zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (Einzelkomponenten der mNIS+7 *Weakness*-Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 2 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 2 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert; RR[b,d][95 %-KI], p-Wert; ARD[e][95 %-KI], p-Wert
Responder (Veränderung < 2 Punkte) vs. Non-Responder (Veränderung ≥ 2 Punkte)[a]				
mNIS+7 *Weakness – Lower Limbs*				
Patisiran	79/148 (53,4)	58/148 (39,2)	11/148 (7,4)	6,7 [3,3; 13,6], p = 8,228 x 10^{-9} 3,7 [2,2; 6,3], p = 1,077 x 10^{-6} 37,7 [26,5; 48,8], p = 1,508 x 10^{-10}
Placebo	12/77 (15,6)	39/77 (50,6)	26/77 (33,8)	
mNIS+7 *Weakness – Upper Limbs/Cranial Nerve*				
Patisiran	87/148 (58,8)	50/148 (33,8)	11/148 (7,4)	5,7 [3,0; 810,9], p = 3,158 x 10^{-8} 2,9 [1,9; 4,6], p = 3,620 x 10^{-6} 38,6 [26,7; 50,5], p = 2,151 x 10^{-10}
Placebo	16/77 (20,8)	35/77 (45,5)	26/77 (33,8)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von 2 < Punkten (*Responder*) und ≥ 2 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 2 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI..

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: modifizierter NIS+7; NIS: *Neuropathy Impairment Score*;; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin

Ähnlich den Ergebnissen der binären Analyse mit dem *Response*-Kriterium „Veränderung des *Scores* um < 0 Punkte“ zeigten auch jene Untersuchungen auf Basis der Veränderungsdifferenz um 2 Punkte, dass signifikant mehr Studienteilnehmer des Patisiran-Arms eine Veränderung < 2 Punkte des mNIS+7 Gesamt-*Scores* nach 18 Monaten Behandlung im Vergleich zur *Baseline* als im Kontrollarm aufzeigten [OR (95 %-KI): 23,0 (8,7; 60,4); $p = 3{,}274 \times 10^{-16}$]. Daher bekräftigten auch die Ergebnisse dieser binären Analyse die Daten der Primäranalyse, indem sie zeigten, dass im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrolltherapie signifikant mehr Studienteilnehmer durch die Patisiran-Behandlung nach 18 Monaten eine Veränderung von < 2 Punkten der mNIS+7 *Scores* aufwiesen und ihre polyneuropathische Symptomatik im Untersuchungszeitraum folglich stabil oder verbessert war.

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand NIS+7 – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Der NIS+7 ist ein zusammengesetzter Endpunkt und bildet sensomotorische und neurologische Fähigkeiten ab. Die Veränderung des NIS+7 wird zum Zeitpunkt *Baseline* sowie zum Zeitpunkt 9 und 18 Monate nach Behandlung erhoben und je Studienteilnehmer verglichen. Die Erhebung erfolgt je Zeitpunkt als Duplikat in einem Abstand von min. 24 Stunden. Der Durchschnitt der Duplikatwerte wird dargestellt. Der maximale *Score* beträgt 270 Punkte. Ein höherer *Score* geht mit einer stärkeren neurologischen Symptomatik einher. Der NIS+7 beinhaltet fünf separat zu beurteilende Domänen, welche in Summe den NIS+7 bilden: • NIS-*Weakness* (max. 192 Punkte) • NIS-*Reflexes* (max. 20 Punkte) • NIS-*Sensation* (max. 32 Punkte) • Σ7 *Nerve Test Normal Deviates*, welche sich folgendermaßen zusammensetzten: - Σ5 NCS (bestehend aus peronealem CMAP, peronealer motorischer Nervenleitgeschwindigkeit, peronealer motorischer Latenz; tibialer distaler motorischer Latenz, suralem SNAP) (max. 18,6 *nds*-Punkte) - VDT (max. 3,72 *nds*-Punkte) - HRdb (max. 3,72 *nds*-Punkte) Darstellung der Ergebnisse Die Analyse des zusammengesetzten Endpunktes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert dargestellt. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI dient als Effektschätzer. Die Ergebnisse wurden sowohl für den Gesamt-*Score* des NIS+7 als auch dessen Einzelkomponenten ermittelt.
Quelle: [5-7] CMAP: Muskelsummenpotenzial; HRdb: Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung (*Heart Rate Response to Deep Breathing*) KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NCS: *Nerve Conduction Studies*; nds: *Normal Deviates*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SD: *Standard Deviation*; SNAP: Sensorisches Nervenaktionspotenzial; VDT: Vibrationsdetektionsschwelle (*Vibration Detection Threshold*)	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 (Gesamt-*Score*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studienteilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur Baseline (MW ± STD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± STD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
NIS+7 Gesamt-*Score*[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	77,28 (36,067)	79,41 (40,41)	0,89 (1,542)	-24,14 [-29,30; -18,98]; 3,493 x 10^{-17}	-1,35 [-1,69, -1,02]
Placebo[c]	58/77 (75,3)	73,09 (34,149)	98,89 (43,424)	25,04 (2,250)		

Quelle: [5, 7]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Die mittlere Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik, gemessen anhand des NIS+7 Gesamt-*Scores*, betrug bei den Studienteilnehmern des Interventionsarms in der APOLLO-Studie nach 18-monatiger Patisiran-Behandlung 0,89 Punkte, was eine Stabilisierung der Symptomatik dieser Studienteilnehmer im Vergleich zur *Baseline* implizierte. Im Gegensatz hierzu zeigte sich für die Studienteilnehmer des Kontrollarms eine mittlere Veränderung des Gesamt-*Scores* im Vergleich zur *Baseline* um 25,04 Punkte, was einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik entsprach. Insgesamt wurde zwischen den Studienarmen nach 18 Monaten eine mittlere Veränderungsdifferenz von -24,14 Punkten beobachtet [(95 %-KI: -11,89; -3,16; p = 0,0008)]. Die standardisierte Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen betrug -1,35 Punkte (95 %-KI: -1,69; -1,02), sodass anhand des NIS+7 Gesamt-*Scores* ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Patisiran-Therapie im Vergleich zur Kontrolltherapie bezüglich der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gezeigt werden konnte.

Analog zum mNIS+7 ist auch der NIS+7 aus sechs Komponenten aufgebaut, deren Ergebnisse in Tabelle 4-31 dargestellt sind.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7 (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline*[a] (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
NIS+7 *Weakness*[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	32,69 (25,226)	33,88 (28,300)	0,07 (1,298)	-17,63 [-21,95; -13,31]; 6,637 10^{-14}	-1,18 [-1,50; -0,85]
Placebo[c]	58/77 (75,3)	29,03 (22,950)	47,14 (31,860)	17,70 (1,886)		
NIS+7 *Reflexes*[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	12,81 (6,066)	13,36 (5,990)	0,24 (0,271)	-1,21 [-2,09; -0,32]; 7,955 x 10^{-3}	-0,39 [-0,69; -0,08]
Placebo[c]	58/77 (75,3)	12,75 (5,901)	14,61 (5,453)	1,44 (0,395)		
NIS+7 *Sensation*[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	15,00 (7,343)	15,70 (8,289)	0,35 (0,430)	-3,96 [-5,39; -2,53]; 1,277 x 10^{-7}	-0,80 [-1,11; -0,48]
Placebo[c]	58/77 (75,3)	15,23 (7,445)	20,04 (8,830)	4,31 (0,626)		
NIS+7 *Nerve Conduction Studies* Σ5[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	11,37 (2,890)	11,00 (3,192)	-0,17 (0,151)	-0,74 [-1,24; -0,25]; 3,604 x 10^{-3}	-0,43 [-0,74;-0,12]
Placebo[c]	57/77 (74,0)	10,72 (3,187)	11,30 (2,303)	0,57 (0,219)		

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline*[a] (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
NIS+7 Vibrationsdetektionsschwelle[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	2,88 (0,928)	2,84 (1,013)	0,00 (0,063)	-0,06 [-0,27; 0,15]; 0,5666	-0,08 [-0,40; 0,23]
Placebo[c]	56/77 (72,7)	2,94 (0,959)	3,06 (0,853)	0,06 (0,094)		
NIS+7 Herzfrequenz bei tiefer Atmung[a]						
Patisiran	78/97 (80,4)	-2,25 (0,967)	-2,25 (1,010)	-0,12 (0,072)	-0,07 [-0,32; 0,19]; 0,5956	-0,11 [-0,56; 0,33]
Placebo[c]	32/50 (64,0)	-2,22 (0,940)	-2,31 (1,084)	-0,06 (0,113)		

Quelle: [5, 7].

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

In der Gesamtschau der Einzelkomponenten-Ergebnisse wurde deutlich, dass im Vergleich zur *Baseline* nach 18 Monaten Studienmedikation die mittlere Veränderung aller NIS+7 Einzel-*Scores* bei den Studienteilnehmern des Patisiran-Arms geringer ausfiel als bei den Studienteilnehmern im Kontrollarm. Konsistent zum Ergebnis des NIS+7 Gesamt-*Scores* zeigte sich zudem für alle *Scores* der Einzelkomponenten eine negative mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*.

Zudem konnte gezeigt werden, dass der Unterschied nach 18 Monaten Behandlung zwischen den Studienarmen bezüglich der Veränderung der *Scores* der NIS+7 Einzelkomponenten *Weakness* [*Hedges' g*: -1,18 (95 %-KI: -1,50; -0,85)] und *Sensation* [*Hedges' g*: -0,80 (95 %-KI: -1,11; -0,48)] zugunsten der Behandlung mit Patisiran klinisch relevant war.

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.3 Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	<u>Endpunktbeschreibung</u> Der mBMI entspricht dem BMI (Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m^2]) multipliziert mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/l]. Der mBMI gibt Aufschluss über den Ernährungsstatus des Studienteilnehmers. Ein mBMI-Wert von < 750 kg/m^2 x g/l deutet auf Untergewicht hin. Ein mBMI-Wert von < 600 kg/m^2 x g/l deutet auf eine Unterernährung hin. Der mBMI wurde zur *Baseline* sowie an den Tagen 84, 189, 357, 462 und 546 erhoben. Dabei entspricht die Erhebung an Tag 546 dem Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten. <u>Darstellung der Ergebnisse</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert ermittelt. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI diente als Effektschätzer.
Quelle: [5-7] BMI: *Body Mass Index*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; mBMI: modifizierter BMI; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*)	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline*[a] (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-Mean zur *Baseline*[a,c] (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
mBMI[a,b,c]						
Patisiran	133/148 (89,9)	989,9 (214,19)	975,4 (228,56)	-3,7 (9,57)	115,7 [82,4; 149,0]; 8,832 x 10^{-11}	1,06 [0,72; 1,40]
Placebo[c]	52/77 (67,5)	969,7 (210,45)	892,7 (221,10)	-119,4 (14,51)		

Quelle: [5, 7]

a: mBMI = BMI [kg/m^2] x Serumalbumin [g/l].
b: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].
c: Der mBMI wurde zur *Baseline* sowie an den Tagen 84, 189, 357, 462 und 546 erhoben. Dabei entspricht die Erhebung an Tag 546 dem Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten [5-7].

g: Gramm; h: Stunde (*hour*); kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LS: *Least squares*; m^2: Quadratmeter; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mBMI: Modifizierter *Body-Mass*-Index; MW: Mittelwert; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Die mittlere LS-*Mean*-Veränderung des Ernährungszustandes, gemessen anhand des mBMI, lag in der APOLLO-Studie bei den Studienteilnehmern nach 18-monatiger Patisiran-Behandlung bei -3,7 Punktwerten. Unter Berücksichtigung des *Baseline*-Wertes entsprach dies einer Stabilisierung des Ernährungszustandes der Studienteilnehmer des Patisiran-Arms. Hingegen wiesen die Studienteilnehmer im Kontrollarm im Vergleich zum *Baseline*-Wert nach 18 Monaten Behandlung eine mittlere Veränderung des mBMI um -119,4 Punktwerte auf, was eine Verschlechterung des Ernährungszustandes dieser Studienteilnehmer aufzeigte. Dies entsprach insgesamt einer mittleren Veränderungsdifferenz zwischen beiden Studienarmen von 115,7 mBMI-Punktwerten [(95 %-KI: 82,4; 149,0; $p < 0,0001$)]. Dieser Unterschied im Behandlungseffekt war anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz klinisch relevant und gegenüber der Kontrolltherapie zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: 1,06 (95 %-KI: 0,72; 1,40)].

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.4 Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	<u>Endpunktbeschreibung</u> Der T10MWT misst die Zeit, die ein Studienteilnehmer benötigt, um ohne die Beihilfe einer weiteren Person eine 10 Meter-Distanz zurückzulegen [m/s]. Die Unterstützung durch Gehhilfen ist beim T10MWT erlaubt. War der Studienteilnehmer nicht in der Lage, die Distanz zu bewältigen, wurde der Wert der Messung mit 0 beziffert. Die Erhebung erfolgte zur *Baseline* sowie nach 9 und 18 Monaten Behandlung. <u>Darstellung der Ergebnisse</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI diente als Effektschätzer.
Quelle: [5-7] KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); T10MWT: *Timed 10 Meter Walk Test*	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weiteren Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline*[a] (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten[a] (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
T10MWT[a,b]						
Patisiran	138/148 (93,2)	0,795 (0,4009)	0,845 (0,4977)	0,077 (0,0242)	0,311 [0,230; 0,393]; 1,875 x 10^{-12}	1,12 [0,78; 1,45]
Placebo[c]	55/77 (71,4)	0,790 (0,3188)	0,555 (0,3949)	-0,235 (0,0358)		

Quelle: [5, 7]

a: Die Einheit des T10MWT entspricht [m/s].
b: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); T10MWT: *Timed 10 Meter Walk Test ;* V30M: Valin30Methionin

Die mittlere Veränderung der körperlichen Funktionalität, die durch die Veränderung der Gehgeschwindigkeit anhand des T10MWT gemessen wurde, betrug in der APOLLO-Studie bei den Studienteilnehmern des Patisiran-Arms nach 18 Monaten 0,077 m/s im Vergleich zum *Baseline*-Wert. Dies entsprach einer leichten Verbesserung der Gehgeschwindigkeit der Studienteilnehmer, die mit Patisiran behandelt wurden. Hingegen wiesen die Studienteilnehmer im Kontrollarm nach 18 Monaten eine mittlere Gehgeschwindigkeitsveränderung von -0,235 m/s im Vergleich zur Geschwindigkeit bei *Baseline* auf, was eine Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit anzeigte. Insgesamt entsprach dies einer mittleren Veränderungsdifferenz der Gehgeschwindigkeit zwischen den Studienarmen von 0,311 m/s [(95 %-KI: 0,230; 0,393; $p < 0,0001$)], was anhand des Ergebnisses zur standardisierten Mittelwertdifferenz einem klinisch relevanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Patisiran entsprach [*Hedges' g*: 1,12 (95 %-KI: 0,78; 1,45)].

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.5 Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31 – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Die autonome Symptomatik des Nervensystems wurde durch den COMPASS-31-Fragebogen erhoben. Er setzt sich zusammen aus den Domänen: • Orthostatische Intoleranz (Fragen 1-4) • Vasomotorische Funktion (Fragen 5-7) • Sekretomotorische Funktion (Fragen 8-11) • Gastrointestinale Funktion (Fragen 12-23) • Funktion der Blase (Fragen 24-26) • Pupillomotorische Funktion (Fragen 27-31) Antworten werden entsprechend einem Punktesystem bewertet. Dabei geht ein höherer *Score* mit einer stärkeren neurologischen Symptomatik einher. Der maximale *Score* liegt bei 100. Die Erhebung erfolgte zur *Baseline* und nach 9 und 18 Monaten Behandlung. Darstellung der Ergebnisse Die Analyse des Endpunktes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert ermittelt. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI diente als Effektschätzer.
Quelle: [5-7] COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score*-31; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*)	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen in beiden Studienarmen bei über 70 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand der Einzelkomponenten des COMPASS-31 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
COMPASS-31 Gesamt-*Score*[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	30,61 (17,576)	25,61 (17,051)	-5,29 (1,300)	-7,53 [-11,89; -3,16]; 0,0008	-0,51 [-0,83; -0,18]
Placebo[c]	54/77 (70,1)	30,31 (16,366)	33,11 (17,582)	2,24 (1,940)		

Quelle: [5, 7]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score*-31; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Die mittlere Veränderung der autonomen Funktionalität, gemessen anhand des COMPASS-31 Gesamt-*Scores*, betrug in der APOLLO-Studie bei den Studienteilnehmern des Patisiran-Arms nach 18-monatiger Behandlung im Vergleich zum *Baseline*-Wert -5,29 Punkte. Dies entsprach einer Stabilisierung bzw. Verbesserung der autonomen Funktionalität der Studienteilnehmer des Patisiran-Arms. Hingegen wiesen die Studienteilnehmer des Kontrollarms nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* eine mittlere Veränderung des COMPASS-31 Gesamt-*Scores* von 2,24 Punkten auf. Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Patisiran-Arms entsprach dies einer geringfügigen Verschlechterung der autonomen Funktionalität der Studienteilnehmer des Kontrollarms. Es zeigte sich somit zwischen beiden Studienarmen eine mittlere Veränderungsdifferenz des Gesamt-*Scores* von -7,53 Punkten [(95 %-KI: -11,89; -3,16; p = 0,0008)]. Die standardisierte Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen betrug hierbei -0,51 (95 %-KI: -0,83; -0,18). Dabei liegt das KI des *Hedges' g* geringfügig nicht komplett unter -0,2 (obere Seite des KI: -0,18), sodass bezüglich des Gesamt-*Scores* zwar von einem relevanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Kontrolltherapie auszugehen, die klinische Relevanz allerdings nicht eindeutig belegt ist.

Da sich der COMPASS-31 aus fünf verschiedenen Domänen zusammensetzt, anhand derer der Gesamt-*Score* berechnet wird, wurden analog zum Gesamt-*Score* ebenfalls die *Scores* der COMPASS-31 Einzeldomänen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-41 dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand der Einzelkomponenten des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline*[a] (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
COMPASS-31 – Orthostatische Intoleranz						
Patisiran	138/148 (93,2)	14,17 (10,752)	9,97 (10,118)	-4,61 (0,868)	-5,58 [-8,51; -2,64]; 2,367 x 10^{-4}	-0,56 [-0,88; -0,24]
Placebo[c]	54/77 (70,1)	13,21 (11,200)	15,04 (12,648)	0,97 (1,309)		
COMPASS-31 – Vasomotorische Funktion						
Patisiran	138/148 (93,2)	0,91 (1,444)	0,97 (1,437)	0,02 (0,136)	-0,40 [-0,86; 0,07] 0,09386	-0,25 [-0,57; 0,07]
Placebo[c]	54/77 (70,1)	1,04 (1,431)	1,34 (1,581)	0,42 (0,206)		

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline*[a] (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
COMPASS-31 – Sekretomotorische Funktion						
Patisiran	138/148 (93,2)	4,21 (3,689)	4,27 (3,747)	0,16 (0,293)	-0,40 [-1,40; 0,59]; 0,4253	-0,12 [-0,44; 0,20]
Placebo[c]	53/77 (68,8)	4,88 (3,713)	5,01 (3,565)	0,57 (0,443)		
COMPASS-31 – Gastrointestinale Funktion						
Patisiran	138/148 (93,2)	8,16 (4,342)	7,26 (4,266)	-0,82 (0,322)	-1,03 [-2,11; -0,04]; 0,0600	-0,28 [-0,60; 0,04]
Placebo[c]	52/77 (67,5)	8,12 (3,551)	8,05 (4,190)	0,21 (0,492)		
COMPASS-31 – Funktion der Blase						
Patisiran	138/148 (93,2)	1,98 (2,496)	1,99 (2,488)	0,08 (0,186)	-0,25 [-0,88; 0,38]; 0,4392	-0,12 [-0,43; 0,20]
Placebo[c]	54/77 (70,1)	1,94 (2,661)	2,37 (2,815)	0,33 (0,280)		
COMPASS-31 – Pupillomotorische Funktion						
Patisiran	134/148 (90,5)	1,18 (1,154)	1,15 (1,111)	-0,05 (0,090)	-0,24 [-0,54; 0,06]; 0,1185	-0,23 [-0,55; 0,09]
Placebo[c]	54/77 (70,1)	1,11 (1,105)	1,30 (1,303)	0,19 (0,134)		

Quelle: [5, 7]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Durch die Ergebnisse der Einzelkomponenten wurde deutlich, dass beim Vergleich der *Baseline*- und 18-Monats-Werte alle mittleren Veränderungen der COMPASS-31 Einzel-*Scores* der Studienteilnehmer des Patisiran-Arms kleiner waren als jene der Studienteilnehmer des Kontrollarms, was konsistent zum Ergebnis des COMPASS-31 Gesamt-*Scores* war. Demnach lagen alle mittleren Differenzen der Einzel-*Scores* beim Vergleich des Patisiran-Arms mit dem Kontrollarm im negativen Bereich und implizierten somit einen Effekt zugunsten der Patisiran-Behandlung. Bezüglich des *Scores* der Einzeldomäne *Orthostatische Intoleranz* war der Unterschied zwischen den Studienarmen anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz klinisch relevant zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: -0,56 (95 %-KI: -0,88; -0,24)].

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.6 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Messinstruments EQ-5D erhoben. Bei dem EQ-5D handelt es sich um einen generischen Fragebogen zur allgemeinen Lebensqualität, anhand dessen die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität beurteilen. Bei der VAS handelt es sich um ein Erweiterungsmodul des EQ-5D. Die VAS ist als eine 100 Punkte-Skala über 20 cm aufgebaut, anhand derer die Patienten selbst ihren individuellen allgemeinen Gesundheitszustand bewerten können. Dabei impliziert ein Wert von 0 Punkten den schlechtmöglichsten, ein Wert von 100 Punkten hingegen den bestmöglichen Gesundheitszustand der Patienten. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert zeigt somit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes an. Die EQ-5D VAS wurde von den Studienteilnehmern der APOLLO-Studie zur *Baseline* sowie nach 9 und 18 Monaten der Studienbehandlung erhoben. Darstellung der Ergebnisse Die Analyse der EQ-5D VAS erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert ermittelt. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI diente als Effektschätzer. Sensitivitätsanalysen Um die vielfach validierten und publizierten Relevanzschwellen der EQ-5D VAS von 7, 10 und 12 Punkten zu berücksichtigen, wurden binäre Analysen mit der mITT-Population durchgeführt. Tabellarisch wurden die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit Verbesserung und Verschlechterung, ihr Verhältnis zur Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm sowie der p-Wert, OR, RR, ARD mit jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer ermittelt.
Quelle: [5-7] EQ-5D: *European Quality of Life 5-Dimension;* KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; SD: *Standard Deviation*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Behandler als auch die Patienten, welche selbst ihren Gesundheitszustand bewertet haben, verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet. Zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten hatten in beiden Studienarmen über 70 % der ITT-Population ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS bewertet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weiteren Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten. Da zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten in beiden Studienarmen über 70 % der ITT-Population ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS bewertet hatten, ist auch von einem verzerrenden Effekt aufgrund der Rücklaufquoten nicht auszugehen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
EQ-5D VAS Gesamtwert[a]						
Patisiran	138/148 (93,2)	55,7 (19,98)	57,0 (21,55)	2,4 (1,55)	9,5 [4,3; 14,8]; $3{,}989 \times 10^{-4}$	0,53 [0,21; 0,85]
Placebo[c]	56/77 (72,7)	54,6 (17,97)	47,8 (20,73)	-7,1 (2,32)		

Quelle: [5-7]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

EQ-5D: *European Quality of Life 5-Dimension;* KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); VAS: Visuelle Analogskala; V30M: Valin30Methionin

Die mittlere Veränderung des Gesamtwertes der EQ-5D VAS, anhand derer die Studienteilnehmer selbst in der APOLLO-Studie ihren allgemeinen Gesundheitszustand bewertet haben, betrug im Vergleich zum *Baseline*-Wert für die Studienteilnehmer des Patisiran-Arms nach 18-monatiger Behandlung 2,4 Punkte. Dies entsprach einer Stabilisierung bzw. geringfügigen Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes der mit Patisiran behandelten Studienteilnehmer. Hingegen wiesen die Studienteilnehmer des Kontrollarms eine mittlere Veränderung des EQ-5D VAS Gesamtwertes von -7,1 Punkten auf, was einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes dieser Studienteilnehmer entsprach. Insgesamt betrug die mittlere Veränderungsdifferenz zwischen den Studienarmen 9,5 Punkte [(95 %-KI: 4,3; 14,8; p = 0,0004)], die entsprechende standardisierte Mittelwertdifferenz hierzu betrug 0,53 Punkte (95 %-KI: 0,21; 0,85). Somit ist von einem klinisch relevanten Unterschied bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes, angezeigt durch den EQ-5D VAS Gesamtwert, zugunsten der Patisiran-Behandlung auszugehen.

Neben der Untersuchung der Änderungsdifferenzen wurden zur Überprüfung der Ergebnisrobustheit der EQ-5D VAS-Werte binäre Analysen mit unterschiedlichen MCID als Relevanzschwellen durchgeführt. Verschiedenste MCID wurden zuvor in diversen Indikationen (u. a. Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems sowie bei Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- und onkologischen Erkrankungen) zur Analyse von EQ-5D VAS-Werten verwendet und die entsprechenden Ergebnisse wurden vom G-BA und IQWiG bei der Nutzenbewertung berücksichtigt [86, 87]. Da für die Indikation keine validierten MCID vorliegen, wurden daher die binären Analysen mit verschiedenen MCID durchgeführt (MCID von 7, 10 und 12), um durch die breit ausgelegten MCID-basierten binären Analysen möglichst robuste Ergebnisse zu erzielen. Die Ergebnisse der binären Analyse der EQ-5D VAS-Ergebnisse aus der APOLLO-Studie inklusive der zugehörigen Effektschätzer sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der binären Analyse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 7/10/12 Punkte nach 18 Monaten** **n/N** **(%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 7/10/12 Punkte nach 18 Monaten** **n/N** **(%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten** **n/N** **(%)**	**OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert; RR[b,d][95 %-KI], p-Wert; ARD[e][95 %-KI], p-Wert**
EQ-5D VAS Gesamtwert – MCID von 7 Punkten[a]				
Verbesserung um ≥ 7 Punkte vs. Verbesserung um < 7 Punkte				
Patisiran	94/148 (63,5)	44/148 (29,7)	10/148 (6,8)	2,8 [1,3; 6,0], p = 4,484 x 10^{-3} 2,4 [1,3; 4,5], p = 7,549 x 10^{-3} 16,7 [6,2; 27,2], p = 1,830 x 10^{-3}
Placebo	45/77 (58,4)	10/77 (13,0)	22/77 (28,6)	

Arm	Anzahl Studienteilnehmer mit Veränderung um < 7/10/12 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studienteilnehmer mit Veränderung um ≥ 7/10/12 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studienteilnehmer ohne Angaben zur Punkteveränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert; RR[b,d] [95 %-KI], p-Wert; ARD[e] [95 %-KI], p-Wert
Verschlechterung um < 7 Punkte vs. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte				
Patisiran	91/148 (61,5)	47/148 (31,8)	10/148 (6,8)	4,1 [2,2; 7,5], p = 2,12 x 10^{-6} 2,2 [1,5; 3,1], p = 2,326 x 10^{-}; 33,0 [20,4; 45,5], p = 2,609 x 10^{-7}
Placebo	23/77 (29,9)	32/77 (41,6)	22/77 (28,6)	
EQ-5D VAS Gesamtwert – MCID von 10 Punkten[a]				
Verbesserung um ≥ 10 Punkte vs. Verbesserung um < 10 Punkte				
Patisiran	94/148 (63,5)	44/148 (29,7)	10/148 (6,8)	2,8 [1,3; 6,0], p = 4,484 x 10^{-3} 2,4 [1,3; 4,5], p = 7,549 x 10^{-3} 16,7 [6,2; 27,2], p = 1,830 x 10^{-3}
Placebo	45/77 (58,4)	10/77 (13,0)	22/77 (28,6)	
Verschlechterung um < 10 Punkte vs. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte				
Patisiran	93/148 (62,8)	45/148 (30,4)	10/148 (6,8)	4,3 [2,3; 7,9], p = 9,588 x 10^{-7} 2,2 [1,5; 3,2], p = 1,628 x 10^{-5} 34,3 [21,7; 46,9], p = 9,203 x 10^{-8}
Placebo	23/77 (29,9)	32/77 (41,6)	22/77 (28,6)	
EQ-5D VAS Gesamtwert – MCID von 12 Punkten[a]				
Verbesserung um ≥ 12 Punkte vs. Verbesserung um < 12 Punkte				
Patisiran	112/148 (75,7)	26/148 (17,6)	10/148 (6,8)	3,0 [1,1; 8,3], p = 2,222 x 10^{-2} 2,7 [1,1; 6,9], p = 3,198 x 10^{-2} 11,1 [2,8; 19,3], p = 8,430 x 10^{-3}
Placebo	50/77 (64,9)	5/77 (6,5)	22/77 (28,6)	
Verschlechterung um < 12 Punkte vs. Verschlechterung um ≥ 12 Punkte				
Patisiran	112/148 (75,7)	26/148 (17,6)	10/148 (6,8)	4,7 [2,6; 8,8], p = 2,797 x 10^{-7} 1,8 [1,4; 2,4], p = 1,382 x 10^{-5} 35,0 [22,2; 47,7], p = 7,460 x 10^{-8}
Placebo	33/77 (42,9)	22/77 (28,6)	22/77 (28,6)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil *Responder* und *Non-Responder* nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in als *Non-Responder* in die Analyse ein [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp

Arm	Anzahl Studienteilnehmer mit Veränderung um < 7/10/12 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studienteilnehmer mit Veränderung um ≥ 7/10/12 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studienteilnehmer ohne Angaben zur Punkteveränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert; RR[b,d][95 %-KI], p-Wert; ARD[e][95 %-KI], p-Wert

(V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; EQ-5D: *European Quality of Life 5-Dimension*; KI: Konfidenzintervall; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; RD: *Risk Difference*; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala

Unabhängig von der Höhe der Relevanzschwelle (MCID von 7, 10 oder 12 Punkte) wurde deutlich, dass nach 18 Monaten Studienmedikation signifikant mehr Studienteilnehmer des Patisiran-Arms eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes um den entsprechenden Schwellenwert berichtet haben als jene im Kontrollarm [OR (95 %-KI), p-Wert: ≥ 7 Punkte = 2,8 (1,3; 6,0), $p = 4{,}48 \times 10^{-3}$; ≥ 10 Punkte = 2,8 (1,3; 6,0), $p = 4{,}484 \times 10^{-3}$; ≥ 12 Punkte = 3,0 (1,1; 8,3), $p = 2{,}222 \times 10^{-2}$]. Ähnliches war auch in Bezug auf eine Verschlechterung anhand der Relevanzschwellen zu sehen: Signifikant mehr Studienteilnehmer des Patisiran-Arms berichteten eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes unterhalb, hingegen signifikant mehr Studienteilnehmer eine Verschlechterung oberhalb der entsprechenden Relevanzschwellen [OR (95 %-KI), p-Wert: < 7 Punkte = 4,1 (2,2; 7,5), $p = 2{,}12 \times 10^{-6}$; < 10 Punkte = 4,3 (2,3; 7,9), $p = 9{,}588 \times 10^{-7}$; < 12 Punkte = 4,7 (2,6; 8,8), $p = 2{,}797 \times 10^{-7}$]. Zusammengefasst zeigten die Ergebnisse der binären Analyse der EQ-5D VAS-Werte, unabhängig von der gesetzten Relevanzschwelle und konsistent zur Primäranalyse anhand der Veränderungsdifferenzen, einen signifikanten Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie.

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.7 Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie werden grundlegend in FAP-Stadien eingeordnet. Diese Stadien sind definiert nach dem Grad der krankheitsbedingten Einschränkung in der eigenen Fortbewegungsfähigkeit: • Stadium 1: Symptomatische Patienten, die für die Fortbewegung keine Gehhilfen benötigen. • Stadium 2: Patienten, welche für die Fortbewegung auf Gehhilfen angewiesen sind. • Stadium 3: Patienten, die entweder für die Fortbewegung auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig sind. Daher wurden die Studienteilnehmer in der APOLLO-Studie anhand ihrer Mobilitätseinschränkung als objektives Kriterium in die entsprechenden FAP-Stadien eingeteilt. Das FAP-Stadium der Studienteilnehmer der APOLLO-Studie wurde zur *Baseline* und nach 9 und 18 Monaten Behandlung erhoben. Darstellung der Ergebnisse Eine Verbesserung entsprach dem Übergang in ein niedrigeres Stadium, eine Stabilisierung dem Verbleib im gleichen Stadium in dem Zeitraum von 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline*. Eine Verschlechterung bedeutete den Übergang in das jeweilige nächsthöhere Stadium in dem Zeitraum von 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline*. Die binäre Analyse der mITT-Population beschreibt tabellarisch die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit Verbesserung, Stabilisierung und Verschlechterung, ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm sowie den p-Wert, OR, RR, ARD mit jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer.
Quelle: [5-7] ARD: *Absolute Risk Difference*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weiteren Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Bewegungsfähigkeit und der Schwere der Polyneuropathie gemessen anhand der FAP-Klassifizierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Übersichtstabelle zur Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer aus der mITT-Population nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* beurteilt anhand der FAP-Klassifizierung

	FAP-Stadium	**Anteil Patienten im Patisiran-Arm n/N (%)**	**Anteil Patienten im Placebo-Arm n/N (%)**
Baseline	Stadium 1	67/148 (45,3)	37/77 (48,1)
	Stadium 2	81/148 (54,7)	39/77 (50,6)
	Stadium 3	0/148 (0,0)	1/77 (1,3)
	Keine Angaben	0/148 (0,0)	0/77 (0,0)
18 Monate	Stadium 1	58/148 (39,2)	17/77 (22,1)
	Stadium 2	71/148 (48,0)	29/77 (37,7)
	Stadium 3	9/148 (6,1)	9/77 (6,1)
	Keine Angaben	10/148 (6,8)	22/77 (28,6)
Änderung nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline*	**Verschlechterung**	21/148 (14,2)	21/77 (27,3)
	Stabilisierung	112/148 (75,7)	34/77 (44,2)
	Verbesserung	5/148 (3,4)	0/77 (0,0)
	Keine Angaben	10/148 (6,8)	22/77 (28,6)

Quelle: [7]
FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic* Polyn*europathy*)

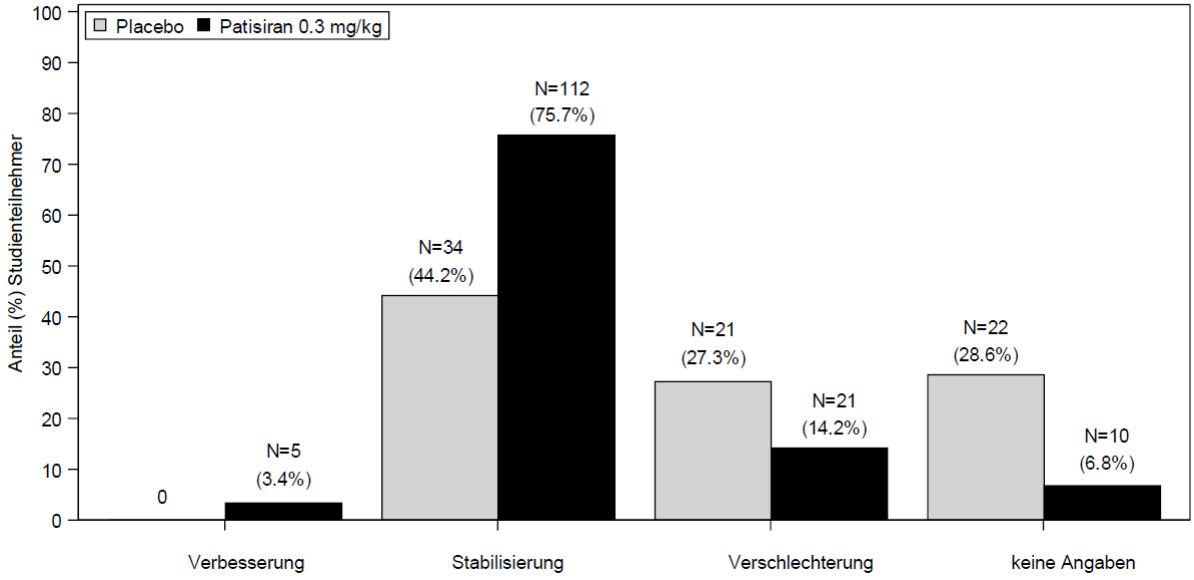

Abbildung 4-3: Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer der mITT-Population nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* beurteilt anhand der FAP-Klassifizierung
Quelle: [7]

Die Veränderung der eigenen Mobilität der Studienteilnehmer wurde in der APOLLO-Studie anhand der objektiven Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Stadien der FAP-Klassifizierung (Stadium 1: keine Einschränkungen der eigenen Mobiliät; Stadium 2: Abhängigkeit von Gehhilfen; Stadium 3: Rollstuhl oder bettlägerig) nach 18 Monaten Studienmedikation im Vergleich zur *Baseline* bewertet. Insgesamt wurde bei 5 Studienteilnehmern im Patisiran-Arm (N = 148) eine Verbesserung (3,4 %), bei 112 keine Veränderung (75,7 %) und bei 21 eine Verschlechterung (14,2 %) des FAP-Stadiums nach 18 Monaten beobachtet; für 10 Studienteilnehmer des Patisiran-Arms (6,8 %) lagen keine Angaben vor (Tabelle 4-48). Im Vergleich hierzu zeigte sich bei keinem Studienteilnehmer des Kontroll-Arms (N = 77) eine Verbesserung (0 %), bei 34 keine Veränderung (44,2 %) und bei 21 eine Verschlechterung (27,3 %) des FAP-Stadiums nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline*; für 22 Studienteilnehmer (28,6 %) lagen keine Angaben vor (Tabelle 4-48). Die Veränderungen nach 18-monatiger Studienmedikation in Bezug auf das FAP-Stadium der Studienteilnehmer ist in Abbildung 4-3 graphisch dargestellt. Besonders deutlich wird hierbei, dass im Vergleich zu den Studienteilnehmern im Kontrollarm, von denen keiner nach 18 Monaten Studienmedikation eine Verbesserung bezüglich des FAP-Stadiums aufwies, sich 5 Studienteilnehmer des Patisiran-Arms in einem geringeren FAP-Stadium im Vergleich zur *Baseline* befanden.

Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung

Arm	Anteil *Responder* n/N (%)	OR[b,c][95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert
FAP-Stadium[a]		
Verbesserung vs. keine Verbesserung (Stabilisierung/Verschlechterung)		
Patisiran	5/148 (3,4)	5,941 [0,324.; 108,859], p = 0,2406 5,758. [0,323.; 102,794], p = n. e. 4,9 [-17,7; 27,6], p = 0,6707
Placebo	0/77 (0)	
Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung		
Patisiran	117/148 (79,1)	5,0 [2,7; 9,3], p = 9,498 x 10^{-8} 1,8 [1,4; 2,4], p = 9,303 x 10^{-6} 35,8 [23,0; 48,7], p = 4,581 x 10^{-8}
Placebo	34/77 (44,2)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und nach *Response*-Kriterium zwischen den Studienarmen unter Berücksichtigung der Stratifizierung nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als Non-*Responder* (je nach Analyse entweder Stabilisierung/Verschlechterung oder Verschlechterung) ein. Insgesamt wurde bei 5 Studienteilnehmern im Patisiran-Arm (N = 148) eine Verbesserung (3,4 %), bei 112 keine Veränderung (75,7 %) und bei 21 eine Verschlechterung (14,2 %) des FAP-Stadiums nach 18 Monaten beobachtet. Für 10 Studienteilnehmer des Patisiran-Arms (6,8 %) lagen keine Angaben vor. Hingegen wurde bei 0 Studienteilnehmern im Kontroll-Arm (N = 77) eine Verbesserung (0 %), bei 34 keine Veränderung (44,2 %) und bei 21 eine Verschlechterung (27,3 %) des FAP-Stadiums nach 18 Monaten beobachtet; für 22 Studienteilnehmer (28,6 %) lagen keine Angaben vor (siehe auch Abbildung 4-3) [5, 7].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR und zur RR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test bzw. des *generalized linear*-Modells oder anhand der EXACT Option durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*) OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht evaluierbar (*not evaluable*); RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko

Anhand der binären Analysen zur Veränderung der FAP-Klassifizierung der Studienteilnehmer (Tabelle 4-49) konnte gezeigt werden, dass ein signifikant höherer Anteil Studienteilnehmer im Patisiran-Arm eine Verbesserung oder Stabilisierung gegenüber einer Verschlechterung aufwies als im Kontrollarm. Die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung oder Stabilisierung des FAP-Stadiums und somit der eigenen Mobilität zu erreichen, war für die Studienteilnehmer im Patisiran-Arm fünfmal höher als für jene im Kontrollarm und zeigte demnach einen deutlichen und signifikanten Vorteil für Patisiran [OR (95 %-KI): 5,0 (2,7; 9,3); $p = 9{,}498 \times 10^{-8}$].

Die relativen Anteile an Studienteilnehmern beider Arme mit einer Verbesserung des FAP-Stadiums nach Studienmedikation [3,4 % vs. 0 %] zeigten einen relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie, da im Patisiran-Arm trotz des progredienten Charakters der hATTR-Amyloidose eine derartige Verbesserung der Beweglichkeit nach 18 Monaten beobachtet wurde, dass insgesamt 5 Studienteilnehmer einem niedrigeren FAP-Stadium zugeordnet wurden. Da sich keiner der Studienteilnehmer des Patisiran-Arms zur *Baseline* in FAP-Stadium 3 befand (Tabelle 4-48), konnte es sich hierbei nach 18 Monaten nur um einen Wechsel von FAP-Stadium 2 (Fortbewegung der Studienteilnehmer nur mit Gehhilfen möglich) ins FAP-Stadium 1 (Fortbewegung ohne sonstige Gehhilfen) handeln. Dieser dramatische Behandlungseffekt in Bezug auf die Mobilität, der im Patisiran-Arm zu beobachten war, zeigte sich bei keinem Studienteilnehmer im Kontrollarm. Daher konnten weder ein OR noch ein RR zur Effektivität von Patisiran im Vergleich zur Kontrollbehandlung bezüglich des *Response*-Kriteriums „Verbesserung“ gegenüber des *Non-Response*-Kriteriums „Stabilisierung/Verschlechterung“ berechnet werden.

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.8 Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Zur Beurteilung der kardialen Symptomatik wurde die Serumkonzentration des kardialen, unabhängigen, prognostischen Biomarkers NT-proBNP bestimmt und analysiert. Die Bestimmung des NT-proBNP-Serumspiegels erfolgte mithilfe einer objektiven laboratorischen Untersuchung zum Zeitpunkt *Baseline* sowie nach neun und 18 Monaten Behandlung. Ergebnisdarstellung Die Analyse des NT-proBNP-Wertes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, der geometrische MW mit SE sowie die *Fold change* des geometrischen MW von *Baseline* mit dem zugehörigen 95 %-KI wurden berechnet. Weiterhin wurde das Verhältnis des adjustierten geometrischen *Fold-Change* inklusive des 95 %-KI und dem respektiven p-Wert ermittelt. Sensitivitätsanalysen Zudem wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen die Verbesserung bzw. die Verschlechterung der kardialen Symptomatik anhand der prognostisch relevanten NT-proBNP-Schwellenkonzentration von 3.000 ng/L untersucht, da bei einem NT-proBNP-Serumspiegel ab 3.000 ng/L das Mortalitätsrisiko steigt [61, 64]. Verringerte sich der NT-proBNP-Spiegel bei den Studienteilnehmern, die zu *Baseline* eine NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L, sodass der Schwellenwert nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* unterschritten wurde, wurde dies als Verbesserung der kardialen Symptomatik betrachtet. Der Eintritt einer Verschlechterung wurde auf Basis der Studienteilnehmer mit einem NT-proBNP-Spiegel < 3.000 ng/L zur *Baseline* untersucht. Erhöhte sich der NT-proBNP-Spiegel, sodass der Schwellenwert nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* überschritten wurde, wurde dies als Verschlechterung der kardialen Symptomatik betrachtet. Die binäre Analyse der mITT-Population beschreibt tabellarisch die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit Verbesserung, Stabilisierung und Verschlechterung, ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm sowie den p-Wert, OR, RR, ARD mit jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer.

Quelle: [6, 7]

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Geometrischer Mittelwert zur *Baseline* (SEM)	Geometrischer Mittelwert nach 18 Monaten (SEM)	Adjustierte *Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* [95 %-KI]	Verhältnis des adjustierten *Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der NT-proBNP-Serumkonzentration[a,b,c]					
Patisiran	137/148 (92,6)	531,04 (59,618)	417,10 (50,645)	0,90 [0,81; 0,99]	0,47 [0,39; 0,56] p = 7,314 x 10^{-14}
Placebo[c]	53/77 (68,8)	531,29 (86,661)	844,40 (166,972)	1,91 [1,63; 2,23]	

Quelle: [7]

a: Im MMRM-Modell war die zu untersuchende Variable die Veränderung von *Baseline* des log-transformierten NT-proBNP-Wertes. Das Modell beinhaltete den log-transformierten Baseline-Wert als Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion als *fixed effects* [7].

b: Die geometrischen Mittelwerte wurden durch exponentielles Rücktransformieren der arithmetischen Mittelwerte der log-transformierten NT-proBNP-Werte berechnet. Die SEM der geometrischen Mittelwerte wurden berechnet als Quadratwurzel (geometrischer Mittelwert^2 x Varianz des Mittelwertes der log-transformierten Daten) [7].

c: Adjustierte *Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes, das Verhältnis des adjustierten geometrischen *Fold-Change*, das zugehörige 95 %-KI und der Wert nach 18 Monaten des MMRM-Modells wurden berechnet durch die Rücktransformation des LS-*Means*, der Veränderung des LS-*Means* und dem korrespondierendem 95 %-KI [7].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*)

Die Ergebnisse zeigten, dass die NT-proBNP-Serumkonzentration der Studienteilnehmer im Kontrollarm nach 18 Monaten Behandlung deutlich erhöht war [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 1,91, (95 %-KI: 1,63; 2,23)]. Im Gegensatz hierzu war die NT-proBNP-Serumkonzentration bei Studienteilnehmern des Patisiran-Arms nach Behandlung sogar geringer als zur *Baseline* [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 0,90 (95 %-KI: 0,81; 0,99)]. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen war signifikant und zugunsten der Patisiran-Behandlung [Verhältnis *Fold-Change* der geometrischen Mittelwerte Patisiran vs. Placebo: 0,47 (95 %-KI: 0,39; 0,56); p = 7,314 x 10^{-14}].

Die Überschreitung der NT-proBNP-Serumkonzentration von 3.000 ng/L hat einen hohen prognostischen Stellenwert in der Indikation hATTR-Amyloidose, da dies mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [60, 64]. Unter Berücksichtigung dieser prognostisch bedeutsamen Relevanzschwelle wurden binäre Sensitivitätsanalysen zur Veränderung des NT-proBNP-Serumspiegels durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse zu überprüfen. Dabei wurde untersucht, wie sich die Behandlung auf den Verlauf bei Studienteilnehmern auswirkt, die zu *Baseline* entweder eine ungünstige NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L oder eine günstige NT-proBNP-Serumkonzentration von < 3.000 ng/L aufwiesen (Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54).

Tabelle 4-53: Ergebnisse der binären Analyse bezüglich der Verbesserung der kardialen Symptomatik auf Basis des Schwellenwertes von 3.000 ng/L der NT-proBNP-Serumkonzentration aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anteil Studienteilnehmer mit NT-proBNP ≥ 3.000 ng/L zur *Baseline* und < 3.000 ng/L nach 18 Monaten** **n/N** **(%)**	**Anteil Studienteilnehmer mit NT-proBNP ≥ 3.000 ng/L zur *Baseline* und ≥ 3.000 ng/L nach 18 Monaten** **n/N** **(%)**	**Anteil Studienteilnehmer mit NT-proBNP ≥ 3.000 ng/L zur *Baseline*, jedoch ohne Angaben zum Wert nach 18 Monaten** **n/N** **(%)**	**OR[b,c][95 %-KI], p-Wert** **RR[b,d][95 %-KI], p-Wert** **ARD[e][95 %-KI], p-Wert**
Prognostisch relevante Verbesserung vs. keine prognostisch relevante Verbesserung der kardialen Symptomatik im Vergleich zur Baseline[a]				
Patisiran	4/18 (22,2)	8/18 (44,4)	6/18 (33,3)	n. e. [n. e.; n .e.], p = n. e. n. e. [n. e.; n. e.], p = n. e. 22,2 [3,0; 41,4], p = 0,02334
Placebo	0/9 (0,0)	3/9 (33,3)	6/9 (66,7)	

Quelle: [5]

a: Studienteilnehmer mit einer Verbesserung der kardialen Symptomatik wurden als *Responder* und Studienteilnehmer ohne Verbesserung der kardialen Symptomatik wurden als *Non-Responder* betrachtet. Dabei umfasste das Kriterium *Responder* die Studienteilnehmer, die zu *Baseline* eine prognostisch ungünstige NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L aufwiesen und diesen Wert nach 18 Monaten unterschritten hatten (< 3.000 ng/L). Unter *Non-Responder* waren diejenigen Studienteilnehmer gefasst, die zu *Baseline* eine prognostisch ungünstige NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L aufwiesen und bei denen der NT-proBNP-Serumspiegel nach 18 Monaten immer noch ≥ 3.000 ng/L war. Zu Studienbeginn hatten insgesamt 18/148 (12,2 %) Studienteilnehmer im Patisiran-Arm und 9/77 (11,7 %) Studienteilnehmer im Kontrollarm eine NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L und gingen entsprechend in die Analyse ein [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Mantel-Haenszel-Chi-Square*-Testdurchgeführt [5].
d: Das RR ist der *Mantel-Haenzel*-Schätzer. Der p-Wert wurde mittels des *Wald-Test* berechnet [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

Arm	Anteil Studienteilnehmer mit NT-proBNP ≥ 3.000 ng/L zur *Baseline* und < 3.000 ng/L nach 18 Monaten n/N (%)	Anteil Studienteilnehmer mit NT-proBNP ≥ 3.000 ng/L zur *Baseline* und ≥ 3.000 ng/L nach 18 Monaten n/N (%)	Anteil Studienteilnehmer mit NT-proBNP ≥ 3.000 ng/L zur *Baseline*, jedoch ohne Angaben zum Wert nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c][95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert
ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: *Neuropathy Impairment Score* +7; n. e.: Nicht evaluierbar; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND: *Polyneuropathy Disability*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko				

Zu Studienbeginn wiesen insgesamt 18/148 [12,2 %] Studienteilnehmer im Patisiran-Arm und 9/77 [11,7 %] Studienteilnehmer im Kontrollarm eine prognostisch ungünstige NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L auf [5]. Die relativen Anteile dieser Studienteilnehmer in beiden Studienarmen, die nach 18 Monaten Studienmedikation eine Reduktion der NT-proBNP-Serumkonzentration auf einen prognostisch günstigeren Wert von < 3.000 ng/L und somit eine Verbesserung der kardialen Symptomatik aufwiesen [22,2 % vs. 0 %], zeigten einen relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Dabei wurde für keinen Studienteilnehmer des Kontrollarms, der zu Studienbeginn eine prognostisch ungünstige NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L aufwies, eine Reduktion der Konzentration auf den prognostisch günstigeren Wert von < 3.000 ng/L berichtet. Im Gegensatz hierzu konnte dies im Patisiran-Arm für vier der 18 Studienteilnehmer mit anfänglicher Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L gezeigt werden. Aufgrund des Fehlens von *Respondern* (Studienteilnehmer, die zu *Baseline* eine prognostisch günstige NT-proBNP-Serumkonzentration von < 3.000 ng/L aufwiesen und für die dieser Wert nach 18 Monaten < 3.000 ng/L lag) im Kontrollarm konnten die Effektschätzer OR und RR zur Bewertung der Behandlungseffektivität zwischen den Studienarmen nicht berechnet werden.

Nur wenige Teilnehmer beider Studienarme hatten zu Studienbeginn eine NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L und gingen somit in die binäre Analyse zur Verbesserung der kardialen Manifestation ein [12,2 % der Studienteilmnehmer im Patisiran-Arm und 11,7 % der Studienteilnehmer im Kontrollarm]. Da es sich bei der hATTR-Amyloidose allerdings um eine aggressiv fortschreitende Krankheit handelt, bei der das Aufhalten der symptomatischen Verschlechterung wesentliches Therapieziel ist (siehe Modul 3.2.2), wurde zudem untersucht, wie sich die NT-proBNP-Serumkonzentration in Bezug auf den Schwellenwert von 3.000 ng/L bei den Studienteilnehmern verändert, die zu Studienbeginn eine prognostisch günstige NT-proBNP-Serumkonzentration von < 3.000 ng/L aufwiesen (Tabelle 4-54). Dabei wurde analysiert, bei wie vielen dieser Studienteilnehmer die NT-proBNP-Serumkonzentration nach 18 Monaten noch < 3.000 ng/L bzw. bereits über ≥ 3.000 ng/L lag, was als Vermeidung einer relevanten Verschlechterung bzw. als relevante Verschlechterung der kardialen Symptomatik zu interpretieren ist.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der binären Analyse bezüglich der Verschlechterung der kardialen Symptomatik auf Basis des Schwellenwertes von 3.000 ng/L der NT-proBNP-Serumkonzentration aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anteil Studien-teilnehmer mit NT-proBNP < 3.000 ng/L zur *Baseline* und < 3.000 ng/L nach 18 Monaten n/N (%)**	**Anteil Studien-teilnehmer mit NT-proBNP < 3.000 ng/L zur *Baseline* und ≥ 3.000 ng/L nach 18 Monaten n/N (%)**	**Anteil Studien-teilnehmer mit NT-proBNP ≥ 3.000 ng/L zur *Baseline*, jedoch ohne Angaben zum Wert nach 18 Monaten n/N (%)**	**OR[b,c][95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert**
Keine prognostisch relevante Verschlechterung vs. prognostisch relevante Verschlechterung der kardialen Symptomatik im Vergleich zur Baseline[a]				
Patisiran	118/126 (93,7)	4/126 (3,2)	4/126 (3,2)	9,0 [3,8; 21,5], p = 4,117 x 10^{-8} 1,5 [1,2; 1,8], p = 3,304 x 10^{-5} 31,5 [19,1;44,4], p = 6,968 x 10^{-7}
Placebo	41/66 (62,1)	8/66 (12,1)	17/66 (25,8)	

Quelle: [5]

a: Studienteilnehmer ohne Verschlechterung der kardialen Symptomatik wurden als *Responder* und Studienteilnehmer mit Verschlechterung der kardialen Symptomatik wurden als *Non-Responder* betrachtet. Dabei umfasste das Kriterium *Responder* die Studienteilnehmer, die zu *Baseline* eine prognostisch günstige NT-proBNP-Serumkonzentration von < 3.000 ng/L aufwiesen und dieser Wert nach 18 Monaten nicht überschritten war (< 3.000 ng/L). Unter *Non-Responder* waren diejenigen Studienteilnehmer gefasst, die zu *Baseline* eine prognostisch günstige NT-proBNP-Serumkonzentration von < 3.000 ng/L aufwiesen und bei denen nach 18 Monaten eine prognostisch ungünstige NT-proBNP-Serumkonzentration von ≥ 3.000 ng/L vorlag. Zu Studienbeginn hatten insgesamt 126/148 (85,1 %) Studienteilnehmer im Patisiran-Arm und 66/77 (85,7 %) Studienteilnehmer im Kontrollarm eine NT-proBNP-Serumkonzentration von < 3.000 ng/L und gingen entsprechend in die Analyse ein [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Mantel-Haenszel-Chi-Square*-Testdurchgeführt [5].
d: Das RR ist der *Mantel-Haenzel*-Schätzer. Der p-Wert wurde mittels des *Wald-Test* berechnet [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; FAP: *Familial Amyloidotic Polyneuropathy*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: *Neuropathy Impairment Score* +7; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND: *Polyneuropathy Disability*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse der zweiten binären Sensitivitätsanalyse zeigten, dass die Chance, keine Überschreitung des prognostisch relevanten NT-proBNP-Schwellenwertes von ≥ 3.000 ng/L aufzuzeigen, bei den Studienteilnehmern im Patisiran-Arm anhand des OR neunmal und damit signifikant höher war als bei den Studienteilnehmern des Kontrollarms [OR (95 %-KI): 9,0 (3,8; 21,5); p = 4,117 x 10^{-8}]. Diese Ergebnisse belegten einen signifikanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Behandlung des Kontrollarms in Bezug auf die prognostisch relevante Verschlechterung der kardialen Symptomatik.

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Der Norfolk QoL-DN-Fragebogen ist ein Messinstrument zur Erhebung des psychischen und psychosozialen Zustands der Studienteilnehmer. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Norfolk QoL-DN wird anhand der Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* operationalisiert. Der maximale Gesamt-*Score* des Norfolk QoL-DN-Fragebogens beträgt 136 Punkte. Ein höherer *Score* geht mit einer stärkeren Symptomatik und einer eingeschränkteren Lebensqualität einher. Der Norfolk QoL-DN-Fragebogen beinhaltet fünf separat zu beurteilende Domänen: • Symptome (8 Fragen) • Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern (15 Fragen) • Funktionen der kleinen Nervenfasern (4 Fragen) • Autonome Funktionen (3 Fragen) • Alltagsaktivitäten (5 Fragen) Darstellung der Ergebnisse Die Analyse des zusammengesetzten Endpunktes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert ermittelt. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierendem 95 %-KI diente als Effektschätzer. Die Ergebnisse werden sowohl für den Gesamt-*Score* des Norfolk QoL-DN-Fragebogens als auch für dessen einzelne Domänen dargestellt. Sensitivitätsanalysen • Binäre Analyse: Jegliche Verbesserung (< 0 Punkte Anstieg) oder Verschlechterung/Stabilisierung (≥ 0 Punkte Anstieg) nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* des Gesamt-*Scores* bzw. der *Scores* der Einzelkomponenten Die binäre Analyse der mITT-Population beschreibt tabellarisch die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis, ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm sowie den p-Wert, OR, RR, ARD mit jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer.

Quelle: [5-7]

KI: Konfidenzintervall; LS: *Last Squares*; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* mITT: Modified Intention-to-Treat; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*)

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet. Die Rücklaufquoten im Kontrollarm lagen zum Erhebungszeitraum nach 18 Monaten unter 70 % (63,6 %).

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Die Rücklaufquoten des Norfolk QoL-DN zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten lag im Kontrollarm unter 70 % (63,6 %). Die geringen Rücklaufquoten im Kontrollarm können potenziell die Ergebnisse des Endpunktes verzerren.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Da die Rücklaufquoten des Fragebogens im Kontrollarm zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten weniger als über 70 % der ITT-Population betrugen, können die Ergebnisse des Endpunktes potenziell verzerrt sein. Da eine Verzerrung des Endpunktes somit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene abschließend als *hoch* bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studienteilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
Norfolk QoL-DN Gesamt-*Score*[a,b]						
Patisiran	136/148 (91,9)	59,6 (28,18)	55,4 (30,62)	-6,7 (1,77)	-21,1 [-27,2; -15,0]; 1,103 x 10^{-10}	-1,05 [-1,39; -0,70]
Placebo	49/77 (63,6)	55,5 (24,34)	71,7 (29,26)	14,4 (2,73)		

Quelle: [5, 7]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5-7].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Last squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mNIS+7: Modifizierter NIS+7; MW: Mittelwert; NIS: Neuropathy Impairment *Score*; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Die mittlere LS-*Mean* Veränderung des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Scores*, anhand dessen die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer von jenen selbst bewertet wurde, lag im Patisiran-Arm bei -6,7 Punkten, was als Stabilisierung/Erhalt bzw. geringfügige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser Studienteilnehmer nach 18-monatiger Patisiran-Behandlung interpretierbar ist. Im Vergleich hierzu betrug die mittlere LS-*Mean* Veränderung des Gesamt-*Scores* im Kontrollarm 14,4 Punkte, was einer deutlichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser Studienteilnehmer nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* entsprach. Insgesamt konnte zwischen den Studienarmen eine signifikante mittlere Veränderungsdifferenz von -21,1 Punkten gezeigt werden [(95 %-KI: -27,2; -15,0; p < 0,0001)]. Dieser Unterschied im Behandlungseffekt war zudem zwischen den Studienarmen klinisch relevant zum Vorteil von Patisiran [*Hedges' g*: -1,05 (95 %-KI: -1,39; -0,70)].

Der Norfolk QoL-DN ist ein Messinstrument, welches sich in fünf verschiedene Einzelkomponenten gliedert. Die Ergebnisse der Einzelkomponenten sind in Tabelle 4-58 dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Norfolk QoL-DN Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
Norfolk QoL-DN Symptome[a,b]						
Patisiran	136/148 (91,9)	12,52 (6,443)	11,05 (6,356)	-1,49 (0,430)	-2,96 [-4,49; -1,42]; 1,933 x 10^{-4}	-0,60 [-0,93; -0,26]
Placebo	49/77 (63,6)	11,19 (5,844)	11,92 (5,887)	1,47 (0,688)		
Norfolk QoL-DN Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern[a,b]						
Patisiran	136/148 (91,9)	30,01 (14,80)	27,29 (16,412)	-4,44 (0,991)	-10,23 [-13,67; -6,39]; 1,93 x 10^{-8}	-0,90 [-1,24; -0,56]
Placebo	49/77 (63,6)	28,68 (12,950)	36,20 (14,773)	5,79 (1,536)		

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]
Norfolk QoL-DN Funktionen der kleinen Nervenfasern[a,b]						
Patisiran	136/148 (91,9)	5,88 (4,49)	6,13 (4,666)	0,04 (0,331)	-1,96 [-3,13; -0,79]; 1,103 x 10^{-3}	-0,52 [-0,85; -0,18]
Placebo	49/77 (63,6)	4,99 (4,117)	7,63 (4,855)	2,01 (0,523)		
Norfolk QoL-DN Autonome Funktionen[a,b]						
Patisiran	136/148 (91,9)	3,01 (2,825)	2,50 (2,428)	-0,60 (0,190)	-1,12 [-1,79; -0,46]; 1,025 x 10^{-3}	-0,52 [-0,85; -0,18]
Placebo	49/77 (63,6)	2,92 (2,865)	3,59 (2,929)	0,53 (0,299)		
Norfolk QoL-DN Alltagsaktivitäten[a,b]						
Patisiran	136/148 (91,9)	8,18 (6,123)	8,38 (6,541)	-0,19 (0,366)	-4,71 [-5,97; -3,45]; 4,178 x 10^{-12}	-1,13 [-1,48; -0,78]
Placebo	49/77 (63,6)	7,79 (6,028)	12,33 (6,616)	4,52 (0,566)		

Quelle: [5]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5, 6].

b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmedikation zensiert [5, 6].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Last squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Die mittleren LS-*Mean* Veränderungen zur *Baseline* sämtlicher Norfolk QoL-DN Einzel-*Scores* bei den Studienteilnehmern des Interventionsarms nach 18-monatiger Patisiran-Behandlung waren geringer als bei den Studienteilnehmern im Kontrollarm nach Behandlung mit Placebo (Abbildung 4-4). Die zwischen den Studienarmen ermittelten Veränderungsdifferenzen der Norfolk QoL-DN Einzel-*Scores* lagen, konsistent zum Ergebnis des Gesamt-*Scores*, durchweg im negativen Änderungsbereich und belegten daher übereinstimmend mit den Ergebnissen des Gesamt-*Scores* den signifikanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war bezüglich der Einzelkomponenten *Symptome* [*Hedges' g*: -0,60 (95 %-KI: -0,93; -0,26)], *Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern* [*Hedges' g*: -0,90 (95 %-KI: -1,24; -0,56)] sowie *Alltagsaktivitäten* [*Hedges' g*: -1,13 (95 %-KI: -1,48; -0,78)] klinisch bedeutsam.

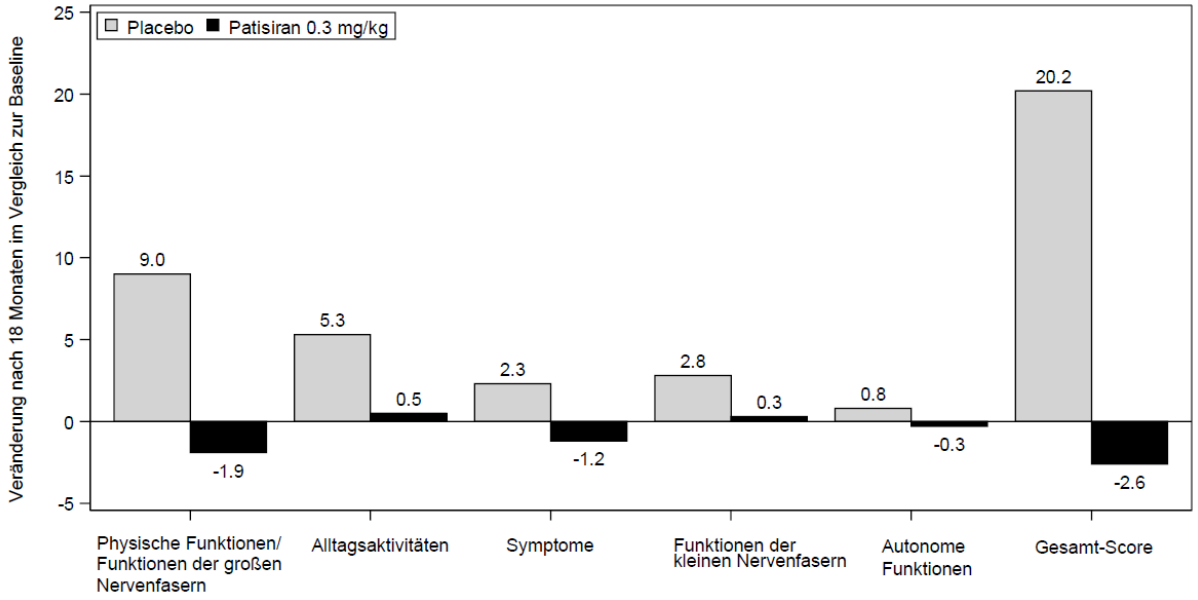

Abbildung 4-4: Veränderung der Lebensqualität der mITT-Population nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* gemessen anhand der Norfolk QoL-DN-*Scores* (Gesamt-*Score* und *Score* der Einzelkomponenten)
Quelle: [7]

Sensitivitätsanalysen zum Norfolk QoL-DN

Die Primäranalyse basierend auf den Änderungsdifferenzen des Norfolk QoL-DN zeigte bezüglich der Veränderung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität einen signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekt zugunsten von Patisiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms. Neben der Auswertung der Änderungsdifferenzen wurden zudem, analog zu den Daten des mNIS+7, binäre Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Ergebnisrobustheit der Primäranalyse durchgeführt. Dabei wurde unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere und des progredienten Charakters der hATTR-Amyloidose ebenfalls untersucht, wie viele Studienteilnehmer pro Behandlungsarm nach 18 Monaten eine generelle Verbesserung (Veränderung der *Scores* < 0 Punkte) bzw. eine Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung der *Scores* ≥ 0 Punkte) aufwiesen. Die entsprechenden Ergebnisse der binären Analysen des Norfolk QoL-DN, sowohl für den Gesamt-*Score* als auch für die *Scores* der Einzelkomponenten, sind in Tabelle 4-59 und Tabelle 4-60 dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse zur binären Analyse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN (Gesamt-*Scores*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten** **n/N (%)**	**OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b,d] [95 %-KI], p-Wert** **ARD[e] [95 %-KI], p-Wert**
Verbesserung (Veränderung < 0 Punkte) vs. Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung ≥ 0Punkte)[a]				
Norfolk Gesamt-*Score*				
Patisiran	76/148 (51,4)	60/148 (40,5)	12/148 (8,1)	10,0 [4,4; 22,5], p = 1,949 x 10^{-10} 5,4 [2,8; 10,5], p = 8,021 10^{-7} 40,0 [29,5; 50,4]; p = 6,243 x 10^{-14}
Placebo	8/77 (10,4)	40/77 (51,9)	29/77 (37,7)	

Quelle: [5, 7]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von < 0 Punkten (*Responder*) und ≥ 0 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 0 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c][95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI. ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin				

Die Ergebnisse der binären Analyse mit dem *Response*-Kriterium „Veränderung des *Scores* um < 0 Punkte“ zeigten bezüglich des Norfolk-QoL-DN Gesamt-*Scores*, dass für Studienteilnehmer unter Patisiran-Therapie die Chance, nach 18 Monaten Behandlung eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualitä zu erreichen, statistisch signifikant höher war als für Teilnehmer des Kontrollarms [OR: 10,0 (95 %-KI: 4,4; 22,5); $p = 1{,}949 \times 10^{-10}$].

Tabelle 4-60: Ergebnisse zur binären Analyse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN (Einzelkomponenten-*Scores*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c][95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert
Verbesserung (Veränderung < 0 Punkte) vs. Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung ≥ 0Punkte)[a]				
Norfolk QoL-DN Symptome				
Patisiran	70/148 (47,3)	66/148 (44,6)	12/148 (8,1)	4,8 [4,2; 9,7], $p = 3{,}372 \times 10^{-6}$ 2,9 [1,7; 4,9], $p = 6{,}228 \times 10^{-5}$ 31,4 [20,0; 42,8], $p = 5{,}969 \times 10^{-8}$
Placebo	13/77 (16,9)	34/77 (44,2)	30/77 (39,0)	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c][95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert
Norfolk QoL-DN Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern				
Patisiran	68/148 (45,9)	68/148 (45,9)	12/148 (8,1)	14,7 [5,4;40,0], p = 1,259 x 10^{-10} 7,8 [3,3; 18,4], p = 2,754 x 10^{-6} 37,5 [27,7;47,3], p = 7,687 x 10^{-14}
Placebo	5/77 (6,5)	43/77 (55,8)	29/77 (37,7)	
Norfolk QoL-DN Funktionen der kleinen Nervenfasern				
Patisiran	51/148 (34,5)	85/148 (57,4)	12/148 (8,1)	4,8 [2,1; 10,8], p = 7,983 x 10^{-5} 3,4 [1,7; 6,8], p = 5,609 x 10^{-4} 24,7 [14,5; 34,8], p = 1,866 x 10^{-6}
Placebo	8/77 (10,4)	40/77 (51,9)	29/77 (37,7)	
Norfolk QoL-DN Autonome Funktionen				
Patisiran	47/148 (31,8)	89/148 (60,1)	12/148 (8,1)	2,7 [1,3; 5,6], p = 5,319 x 10^{-3} 2,1 [1,2; 3,8], p = 8,705 x 10^{-3} 16,8 [5,9; 27,6], p = 2,400 x 10^{-3}
Placebo	12/77 (15,6)	36/77 (46,8)	29/77 (37,7)	
Norfolk QoL-DN Alltagsaktivitäten				
Patisiran	46/148 (31,1)	90/148 (60,8)	12/148 (8,1)	17,7 [4,2; 75,7], p = 3,869 x 10^{-7} 12,7 [3,2; 50,8], p = 3,354 x 10^{-4} 28,2 [19,8; 36,6], p = 4,176 x 10^{-11}
Placebo	2/77 (2,6)	45/77 (58,4)	30/77 (39,0)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung von < 0 Punkten (*Responder*) und ≥ 0 Punkten (*Non-Responder*) nach 18 Monaten Studienbehandlung für jeden Studienarm auf Basis der mITT-Population berechnet und zwischen den Studienarmen analysiert. Die Studienteilnehmer, für die keine Angaben nach 18 Monaten vorlagen, gingen in die Analysen als *Non-Responder* (Veränderung ≥ 0 Punkte) ein. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5].
b: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um < 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit Veränderung um ≥ 0 Punkte nach 18 Monaten n/N (%)	Anzahl Studien-teilnehmer ohne Angaben zur Punkte-veränderung nach 18 Monaten n/N (%)	OR[b,c][95 %-KI], p-Wert RR[b,d][95 %-KI], p-Wert ARD[e][95 %-KI], p-Wert
ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; KI: Konfidenzintervall; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin				

Konsistent zu den binären Ergebnissen des Norfolk Qol-DN Gesamt-Scores zeigten die Ergebnisse aller Einzelkomponenten des Norfolk QoL-DN zudem, dass die Chance einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Patisiran signifikant höher war als im Kontrollarm.

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.3.2 Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Der R-ODS-Fragebogen ist ein Messinstrument zur Erhebung von krankheitsbedingten alltäglichen Einschränkungen der Studienteilnehmer, anhand dessen der R-ODS Gesamt-*Score* berechnet wird. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des R-ODS wird anhand der Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen nach 9 und 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* operationalisiert. Der maximale Gesamt-*Score* des R-ODS-Fragebogens beträgt 48 Punkte. Ein niedrigerer *Score* geht mit einer stärkeren Einschränkung der Alltagsaktivitäten und damit mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Der R-ODS-Fragebogen beinhaltet 24 Fragen zur Fähigkeit, verschiedene Alltagsaktivitäten auszuführen. Darstellung der Ergebnisse Die Analyse des zusammengesetzten Endpunktes erfolgte durch die MMRM-Methode auf Basis der mITT. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 18-monatiger Behandlung, MW mit SD sowie LS *mean change* von *Baseline* mit dem zugehörigen SEM wurden berechnet. Weiterhin wurde die mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert ermittelt. Die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierendem 95 %-KI diente als Effektschätzer. Die Ergebnisse werden für den Gesamt-*Score* des R-ODS-Fragebogens dargestellt.
Quelle: [5-7] KI: Konfidenzintervall; LS: *Last Squares*; mITT: Modified Intention-to-Treat; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; R-ODS: *Rash-Built Overall Disability Scale*; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (Standard Error of Mean)	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet. Die Rücklaufquoten der Fragebögen lagen zum Erhebungszeitraum nach 18 Monaten in beiden Studienarmen bei über 70 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weiteren Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline*[a] (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[b] [95 %-KI]
R-ODS Gesamt-*Score*						
Patisiran	138/148 (93,24)	29,7 (11,51)	29,5 (12,70)	-0,0 (0,59)	9,0 (7,0; 10,9); 4,066 x 10^{-16}	1,31 [0,97; 1,65]
Placebo	54/77 (70,13)	29,8 (10,76)	21,0 (13,36)	-8,9 (0,88)		

Quelle: [5, 7]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Last squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; R-ODS: *Rash-Built Overall Disability Scale*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Die mittlere LS-*Mean* Veränderung des Invaliditätsgrades, gemessen anhand des R-ODS Gesamt-*Scores*, lag bei den Studienteilnehmern des Interventionsarms nach 18-monatiger Patisiran-Behandlung bei 0 Punkten, was als Stabilisierung des Invaliditätsgrades zu interpretieren ist. Hingegen wiesen die Studienteilnehmer im Kontrollarm eine mittlere LS-*Mean* Veränderung des Gesamt-*Scores* von -8,9 Punkten auf, was eine deutliche Verschlechterung des Invaliditätsgrades dieser Studienteilnehmer zeigte. Dies entsprach insgesamt einer mittleren Veränderungsdifferenz beider Studienarme nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* um 9,0 Punkte [(95 %-KI: 0,230; 0,393; $p < 0,0001$)]. Dieser Unterschied des Behandlungseffektes war beim Vergleich der Studienarme nicht nur signifikant, sondern auch klinisch relevant [*Hedges' g*: 1,31 (95 %-KI: 0,97; 1,65)] zum Vorteil von Patisiran.

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen

4.3.1.3.1.4.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen - RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Die Nebenwirkungen wurden durch das Auftreten von UE in einem zeitlichen Rahmen ab der ersten Dosis bis 28 Tage nach der letzten Dosis untersucht. Dabei wurde die *Safety Population* berücksichtigt, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Patisiran bzw. Placebo erhalten haben. Sämtliche UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligung führten, und UE, die zum Tod führten, wurden herangezogen und nach SOC und *Preferred Term* laut MedDRA Version 18.0 kodiert. Ergebnisdarstellung Nebenwirkungen in Form von UE bzw. SUE wurden wie folgt gelistet: • Gesamtrate Studienteilnehmer mit UE (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten, und UE, die zum Tod führten) Zudem wurden die UE wie folgt nach SOC und *Preferred Term* analysiert: • Auftreten von UE, welche bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer auftraten • Auftreten von SUE, welche bei ≥ 2 % der Studienteilnehmer auftraten • Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligung führten • Auftreten von UE, die zum Tod führten Die Analyse der *Safety Population* beschreibt tabellarisch die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis, ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm sowie den p-Wert, OR, RR, ARD mit jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer.
Quelle: [6, 7] ARD: *Absolute Risk Difference*; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO (ALN-TTR02-004)						
UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligung führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Tod führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Auftreten von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Übersicht der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95-% KI]; p-Wert	RR[b,d] [95-% KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95-% KI]; p-Wert
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE				
Patisiran	143/148 (96,6)	0,7627 [0,1445; 4,0251]; p = 0,7496	0,9920 [0,9461; 1,0400]; p = 0,7387	-0,008 [-0,054; 0,038]; p = 0,7389
Placebo	75/77 (97,4)			
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE				
Patisiran	54/148 (36,5)	0,8524 [0,4844; 1,5001]; p = 0,5798	0,9063 [0,6417; 1,2800]; p = 0,5764	-0,038 [-0,172; 0,096]; p = 0,5816
Placebo	31/77 (40,3)			
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
Patisiran	7/148 (4,7)	0,2979 [0,1105; 0,8030]; p = 0,0167	0,3311 [0,1337; 0,8198]; p = 0,0169	-0,096 [-0,181; -0,010]; p = 0,0281
Placebo	11/77 (14,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95-% KI]; p-Wert	RR[b,d] [95-% KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95-% KI]; p-Wert
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten				
Patisiran	7/148 (4,7)	0,3751 [0,1345; 1,0459] p = 0,0619	0,4047 [0,1567; 1,0448] p = 0,0616	-0,070 [-0,149; 0,010]; p = 0,0862
Placebo	9/77 (11,7)			
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod führten				
Patisiran	6/148 (4,1)	0,5875 [0,1903; 1,8134]; p = 0,3550	0,6070 [0,2113; 1,7434]; p = 0,3537	-0,031 [-0,100; 0,038]; p = 0,3840
Placebo	5/77 (6,5)			

Quelle: [5, 7]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmer mit UE innerhalb des Beobachtungszeitraumes für jeden Studienarm auf Basis der *Safety*-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert [5, 7].
b: Werte < 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*);OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: *Neuropathy Impairment Score* +7; PND: *Polyneuropathy Disability*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Nebenwirkungen wurden in beiden Studienarmen mit vergleichbarer Häufigkeit dokumentiert: 96,6 % der Studienteilnehmer des Patisiran-Arms und 97,4 % der Teilnehmer im Placebo-Arm erlitten mindestens ein UE. Schwerwiegende UE traten bei 36,5 % der Studienteilnehmer unter Patisiran-Therapie und bei 40,3 % der Teilnehmer des Placebo-Arms auf. Nebenwirkungen, die zum Widerruf der Einwilligung in die Studie führten wurden bei 4,7 % der Teilnehmer des Patisiran-Arms und bei 11,7 % der Teilnehmer des Placebo-Arms dokumentiert. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen ein UE zum Tod führte, war anhand der respektiven Effektschätzer zwischen den Studienarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich [4,1 % im Patisiran-Arm vs. 6,5 % im Kontrollarm].

Bezüglich des Anteils an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten [4,7 % vs. 14,3 %], wurde ein signifikanter Effekt zugunsten von Patisiran gegenüber der Kontrolltherapie belegt [OR (95 %-KI): 0,2979 (0,1105; 0,8030); p = 0,0167]. Studienteilnehmer, die eine Patisiran-Therapie erhielten, hatten demnach eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen als Studienteilnehmer des Placebo-Arms.

Neben der Analyse zum Anteil an Patienten mit UE wurden diese zudem, in Abhängigkeit der Häufigkeit ihres Auftretens und ihres Schweregrades, nach SOC und *Preferred Term* untersucht. Die Ergebnisse der Analysen nach SOC und *Preferred Term* sind in der nachfolgenden Tabelle 4-67 (UE, welche bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer auftraten), Tabelle 4-68 (SUE, die bei ≥ 2 % der Studienteilnehmer auftraten), Tabelle 4-69 (UE, die zum Therapieabbruch führten), Tabelle 4-70 (UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten) und in Tabelle 4-71 (UE, die zum Tod führten) dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, welche bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer auftraten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Patisiran	9/148 (6,1)	0,3507 [0,1407; 0,8740]; p = 0,0245	0,3902 [0,1720; 0,8853]; p = 0,0244	-0,095 [-0,185; -0,005]; p = 0,0378
Placebo	12/77 (15,6)			
Anämie				
Patisiran	3/148 (2,0)	0,1784 [0,0459; 0,6936]; p = 0,0128	0,1951 [0,0533; 0,7145]; p = 0,0136	-0,084 [-0,155; -0,012]; p = 0,0225
Placebo	8/77 (10,4)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Patisiran	100/148 (67,6)	1,1250 [0,6293; 2,0113]; p = 0,6911	1,0405 [0,8532; 1,2690]; p = 0,6948	0,026 [-0104; 0,157]; p = 0,6927
Placebo	50/77 (64,9)			
Obstipation				
Patisiran	22/148 (14,9)	0,8596 [0,4065; 1,8175]; p = 0,6920	0,8805 [0,4699; 1,6497]; p = 0,6911	-0,020 [-0,122; 0,081]; p = 0,6965
Placebo	13/77 (16,9)			
Diarrhö				
Patisiran	55/148 (37,2)	0,9789 [0,5542; 1,7290]; p = 0,9413	0,9867 [0,6914; 1,4081]; p = 0,9413	-0,005 [-0,138; 0,128]; p = 0,9414
Placebo	29/77 (37,7)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Nausea				
Patisiran	22/148 (14,9)	0,6657 [0,3263; 1,3579]; p = 0,2630	0,7154 [0,3997; 1,2804]; p = 0,2594	-0,059 [-0,166; 0,048]; p = 0,2797
Placebo	16/77 (20,8)			
Schluckbeschwerden				
Patisiran	22/148 (14,9)	0,6657 [0,3263; 1,3579]; p = 0,2630	0,7154 [0,3997; 1,2804]; p = 0,2594	-0,059 [-0,166; 0,048]; p = 0,2797
Placebo	16/77 (20,8)			
Erbrechen				
Patisiran	15/148 (10,1)	0,9727 [0,3931; 2,4070]; p = 0,9522	0,9755 [0,4328; 2,1987]; p = 0,9523	-0,003 [-0,086; 0,081]; p = 0,9525
Placebo	8/77 (10,4)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Patisiran	87/148 (58,8)	1,3193 [0,7581; 2,2960]; p = 0,3270	1,1316 [0,8781; 1,4583]; p = 0,3395	0,068 [-0,069; 0,205]; p = 0,3278
Placebo	40/77 (51,9)			
Asthenie				
Patisiran	14/148 (9,5)	0,7894 [0,3252; 1,9161]; p = 0,6011	0,8093 [0,3670; 1,7847]; p = 0,6000	-0,022 [-0,108; 0,064]; p = 0,6109
Placebo	9/77 (11,7)			
Fatigue				
Patisiran	18/148 (12,2)	1,1942 [0,4941; 2,8864]; p = 0,6934	1,1706 [0,5334; 2,5690]; p = 0,6945	0,018 [-0,068; 0,104]; p = 0,6867
Placebo	8/77 (10,4)			
Peripheres Ödem				
Patisiran	44/148 (29,7)	1,4932 [0,7845; 2,8421]; p = 0,2222	1,3466 [0,8272; 2,1921]; p = 0,2313	0,077 [-0,042; 0,195]; p = 0,2051
Placebo	17/77 (22,1)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Patisiran	93/148 (62,8)	1,1395 [0,6480; 2,0038]; p = 0,6502	1,0519 [0,8430; 1,3124]; p = 0,6544	0,031 [-0,103; 0,165]; p = 0,6514
Placebo	46/77 (59,7)			
Nasopharyngitis				
Patisiran	15/148 (10,1)	1,3346 [0,4961; 3,5904]; p = 0,5677	1,3007 [0,5257; 3,2178]; p = 0,5695	0,023 [-0,054; 0,101]; p = 0,5516
Placebo	6/77 (7,8)			
Harnwegsentzündung				
Patisiran	19/148 (12,8)	0,6628 [0,3121; 1,4077]; p = 0,2843	0,7061 [0,3749; 1,3298]; p = 0,2812	-0,053 [-0,155; 0,048]; p = 0,3027
Placebo	14/77 (18,2)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Patisiran	56/148 (37,8)	0,6247 [0,3580; 1,0901]; p = 0,0977	0,7667 [0,5644; 1,0415]; p = 0,0892	-0,115 [-0,251; 0,021]; p = 0,0978
Placebo	38/77 (49,4)			
Sturz				
Patisiran	25/148 (16,9)	0,5081 [0,2639; 0,9785]; p = 0,0429	0,5912 [0,3577; 0,9771]; p = 0,0403	-0,117 [-0,234; 0,001]; p = 0,0516
Placebo	22/77 (28,6)			
Erkrankungen des Immunsystems				
Patisiran	30/148 (20,3)	2,1928 [0,9518; 5,0517]; p = 0,0652	1,9510 [0,9405; 4,0471]; p = 0,0726	0,099 [0,005; 0,193]; p = 0,0394
Placebo	8/77 (10,4)			
Infusionsbedingte Reaktionen				
Patisiran	28/148 (18,9)	2,3333 [0,9687; 5,6206]; p = 0,0589	2,0811 [0,9529; 4,5449]; p = 0,0659	0,098 [0,008; 0,188]; p = 0,0324
Placebo	7/77 (9,1)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Patisiran	51/148 (34,5)	0,8702 [0,4911; 1,5422]; p = 0,6340	0,9150 [0,6363; 1,3157]; p = 0,6315	-0,032 [-0,165; 0,101]; p = 0,6358
Placebo	29/77 (37,7)			
Muskelschwäche				
Patisiran	5/148 (3,4)	0,2098 [0,0701; 0,6281]; p = 0,0053	0,2365 [0,0852; 0,6562]; p = 0,0056	-0,109 [-0,192; -0,026]; p = 0,0104
Placebo	11/77 (14,3)			
Schmerzen in den Extremitäten				
Patisiran	10/148 (6,8)	0,6250 [0,2361; 1,6546]; p = 0,3440	0,6503 [0,2676; 1,5805]; p = 0,3423	-0,036 [-0,116; 0,043]; p = 0,3689
Placebo	8/77 (10,4)			
Erkrankungen des Nervensystems				
Patisiran	75/148 (50,7)	0,7306 [0,4189; 1,2741]; p = 0,2686	0,8671 [0,6777; 1,1095]; p = 0,2568	-0,078 [-0,214; 0,059]; p = 0,2645
Placebo	45/77 (58,4)			
Schwindel				
Patisiran	19/148 (12,8)	0,8837 [0,3972; 1,9660]; p = 0,7619	0,8986 [0,4509; 1,7910]; p = 0,7613	-0,014 [-0,109; 0,080]; p = 0,7650
Placebo	11/77 (14,3)			
Kopfschmerz				
Patisiran	16/148 (10,8)	0,9158 [0,3846; 2,1805]; p = 0,8425	0,9249 [0,4288; 1,9953]; p = 0,8423	-0,009 [-0,096; 0,079]; p = 0,8441
Placebo	9/77 (11,7)			
Synkope				
Patisiran	3/148 (2,0)	0,1784 [0,0459; 0,6936]; p = 0,0128	0,1951 [0,0533; 0,7145]; p = 0,0136	-0,084 [-0,155; -0,012]; p = 0,0225
Placebo	8/77 (10,4)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen				
Patisiran	20/148 (26,0)	0,2734 [0,1411; 0,5299]; p = 0,0001	0,3716 [0,2246; 0,6148]; p = 0,0001	-0,229 [-0,349; -0,108]; p = 0,0002
Placebo	28/77 (18,9)			
Schlaflosigkeit				
Patisiran	15/148 (10,1)	1,1278 [0,4394; 2,8950]; p = 0,8025	1,1149 [0,4747; 2,6185]; p = 0,8029	0,010 [-0,070; 0,091]; p = 0,7994
Placebo	7/77 (9,1)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Patisiran	43/148 (29,1)	1,0921 [0,5908; 2,0187]; p = 0,7787	1,0653 [0,6839; 1,6594]; p = 0,7796	0,018 [-0,106; 0,141]; p = 0,7774
Placebo	21/77 (27,3)			
Husten				
Patisiran	15/148 (10,1)	0,8521 [0,3547; 2,0473]; p = 0,7205	0,8671 [0,3978; 1,8900]; p = 0,7198	-0,016 [-0,102; 0,071]; p = 0,7254
Placebo	9/77 (11,7)			

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmer mit UE innerhalb des Beobachtungszeitraumes für jeden Studienarm auf Basis der *Safety*-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert.
b: Werte < 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: *Neuropathy Impairment Score* +7; PND: *Polyneuropathy Disability*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Nebenwirkungen – SUE, welche bei ≥ 2 % der Studienteilnehmer auftraten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 -KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Herzerkrankungen				
Patisiran	20/148 (13,5)	1,0469 [0,4636; 2,3642]; p = 0,9122	1,0405 [0,5129; 2,1109]; p = 0,9123	0,005 [-0,088; 0,098]; p = 0,9118
Placebo	10/77 (13,0)			
Atrioventrikulärer Block				
Patisiran	3/148 (2,0)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,020 [-0,002; 0,043]; p = n. e.
Placebo	0/77 (0,00)			
Herzversagen				
Patisiran	3/148 (2,0)	0,7759 [0,1269; 4,7447]; p = 0,7835	0,7804 [0,1332; 4,5721]; p = 0,7834	-0,006 [-0,048; 0,036]; p = 0,7909
Placebo	2/77 (2,6)			
Kongestives Herzversagen				
Patisiran	3/148 (2,0)	0,7759 [0,1269; 4,7447]; p = 0,7835	0,7804 [0,1332; 4,5721]; p = 0,7834	-0,006 [-0,048; 0,036]; p = 0,7909
Placebo	2/77 (2,6)			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				
Patisiran	2/148 (1,4)	0,3379 [0,0552; 2,0667]; p = 0,2402	0,3468 [0,0592; 2,0320]; p = 0,2404	-0,025 [-0,073; 0,022]; p = 0,2891
Placebo	3/77 (3,9)			
Hereditäre neuropathische Amyloidose				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e
Placebo	2/77 (2,6)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Patisiran	13/148 (8,8)	1,1395 [0,4154; 3,1259]; p = 0,7998	1,1273 [0,4460; 2,8494]; p = 0,8001	0,010 [-0,065; 0,085]; p = 0,7962
Placebo	6/77 (7,8)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 -KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Obstipation				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e.
Placebo	2/77 (2,6)			
Diarrhö				
Patisiran	8/148 (5,4)	4,3429 [0,5331; 35,3783]; p = 0,1700	4,1622 [0,5302; 32,6748]; p = 0,1750	0,041 [-0,003; 0,085]; p = 0,0695
Placebo	1/77 (1,3)			
Erbrechen				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,1678 [0,0172; 1,6412]; p = 0,1250	0,1734 [0,0183; 1,6395]; p = 0,1264	-0,032 [-0,077; 0,013]; p = 0,1625
Placebo	3/77 (3,9)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Patisiran	8/148 (5,4)	0,4317 [0,1596; 1,1683]; p = 0,0982	0,4625 [0,1858; 1,1509]; p = 0,0973	-0,063 [-0,143; 0,018]; p = 0,1260
Placebo	9/77 (11,7)			
Lungenentzündung				
Patisiran	3/148 (2,0)	0,5103 [0,1005; 2,5908]; p = 0,4171	0,5203 [0,1075; 2,5170]; p = 0,4166	-0,019 [-0,068; 0,030]; p = 0,4530
Placebo	3/77 (3,9)			
Harnwegsinfektion				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,052 [-0,102; -0,002]; p = n. e.
Placebo	4/77 (5,2)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Patisiran	4/148 (2,7)	0,3287 [0,0899; 1,2021]; p = 0,0926	0,3468 [0,1009; 1,1924]; p = 0,0928	-0,051 [-0,116; 0,014]; p = 0,1267
Placebo	6/77 (7,8)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 -KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Dehydratation				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,1678 [0,0172; 1,6412]; p = 0,1250	0,1734 [0,0183; 1,6395]; p = 0,1264	-0,032 [-0,077; 0,013]; p = 0,1625
Placebo	3/77 (3,9)			
Hyponaträmie				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e.
Placebo	2/77 (2,6)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,0980 [0,0112; 0,8541]; p = 0,0355	0,1041 [0,0124; 0,8750]; p = 0,0373	-0,058 [-0,115; -0,002]; p = 0,0439
Placebo	5/77 (6,5)			
Akute Nierenschädigung				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,1241 [0,0136; 1,1309]; p = 0,0642	0,1301 [0,0148; 1,1437]; p = 0,0659	-0,045 [-0,096; 0,006]; p = 0,0842
Placebo	4/77 (5,2)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Patisiran	4/148 (2,7)	0,5069 [0,1232; 2,0853]; p = 0,3464	0,5203 [0,1338; 2,0236]; p = 0,3458	-0,025 [-0,081; 0,031]; p = 0,3834
Placebo	4/77 (5,2)			
Aspirationspneumonie				
Patisiran	0/148 (0,0)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e.
Placebo	2/77 (2,6)			
Gefäßerkrankungen				
Patisiran	8/148 (5,4)	1,4095 [0,3630; 5,4726]; p = 0,6201	1,3874 [0,3789; 5,0807]; p = 0,6210	0,015 [-0,041; 0,072]; p = 0,6007
Placebo	3/77 (3,9)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 -KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Orthostatische Hypotonie				
Patisiran	3/148 (2,0)	1,5724 [0,1608; 15,3756]; p = 0,6972	1,5608 [0,1651; 14,7553]; p = 0,6977	0,007 [-0,027; 0,041]; p = 0,6745
Placebo	1/77 (1,3)			

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmer mit UE innerhalb des Beobachtungszeitraumes für jeden Studienarm auf Basis der *Safety*-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert.
b: Werte < 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: *Neuropathy Impairment Score* +7; n. e.: Nicht evaluierbar; PND: *Polyneuropathy Disability*; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, welche zum Therapieabbruch führten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e.
Placebo	1/77 (1,3)			
Eisenmangel				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e.
Placebo	1/77 (1,3)			
Herzerkrankungen				
Patisiran	4/148 (2,7)	2,1111 [0,2319; 19,2171]; p = 0,5073	2,0811 [0,2367; 18,2992]; p = 0,5088	0,014 [-0,022; 0,050]; p = 0,4492
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Herzstillstand				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Herzversagen				
Patisiran	2/148 (1,4)	1,0411 [0,0929; 11,6642]; p = 0,9741	1,0405 [0,0959; 11,2953]; p = 0,9739	0,001 [-0,031; 0,032]; p = 0,9738
Placebo	1/77 (1,3)			
Pulslose elektrische Aktivität				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e.
Placebo	0/77 (0,00)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Trockener Mund				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Dysphagie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,5170 [0,0319; 8,3797]; p = 0,6425	0,5203 [0,0330; 8,2049]; p = 0,6424	-0,006 [-0,035; 0,022]; p = 0,6686
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e.
Placebo	1/77 (1,3)			
Plötzlicher Herztod				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Erkrankungen des Immunsystems				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,5170 [0,0319; 8,3797]; p = 0,6425	0,5203 [0,0330; 8,2049]; p = 0,6424	-0,006 [-0,035; 0,022]; p = 0,6686
Placebo	1/77 (1,3)			
Amyloidose				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Infusionsbedingte Reaktionen				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e
Placebo	2/77 (2,6)			
Bakteriämie				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Streptokokken-Sepsis				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Harnwegsinfektion				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Muskelschwäche				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e
Placebo	2/77 (2,6)			
Metastasierendes Kolonkarzinom				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Metastasierendes Kolorektalarzinom				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,1678 [0,0172; 1,6404]; p = 0,1250	0,1734 [0,0183; 1,6395]; p = 0,1264	-0,032 [-0,077; 0,013]; p = 0,1625
Placebo	3/77 (3,9)			
Dysgeusie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Hyperasthäsie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Hypoasthäsie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Ischämischer Schlaganfall				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Periphere Neuropathie				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e
Placebo	2/77 (2,6)			
Akute Nierenschädigung				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e
Placebo	2/77 (2,6)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Akutes Lungenödem				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Hautatrophie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Gefässerkrankungen				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Periphere arterielle Verschlusskrankheit				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmer mit UE innderhalb des Beobachtungszeitraumes für jeden Studienarm auf Basis der *Safety*-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert.
b: Werte < 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht evaluierbar; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e.
Placebo	1/77 (1,3)			
Eisenmangel				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Herzerkrankungen				
Patisiran	4/148 (2,7)	2,1111 [0,2319; 19,2171]; p = 0,5073	2,0811 [0,2367; 18,2992]; p = 0,5088	0,014 [-0,022; 0,050]; p = 0,4492
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Herzstillstand				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e.
Placebo	0/77 (0,00)			
Herzversagen				
Patisiran	2/148 (1,4)	1,0411 [0,0929; 11,6642]; p = 0,9741	1,0405 [0,0959; 11,2953]; p = 0,9739	0,001 [-0,031; 0,032]; p = 0,9738
Placebo	1/77 (1,3)			
Pulslose elektrische Aktivität				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e.
Placebo	0/77 (0,00)			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Hereditäre neuropathische Amyloidose				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Trockener Mund				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Dysphagie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,5170 [0,0319; 8,3797]; p = 0,6425	0,5203 [0,0330; 8,2049]; p = 0,6424	-0,006 [-0,035; 0,022]; p = 0,6686
Placebo	1/77 (1,3)			
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Plötzlicher Herztod				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Erkrankungen des Immunsystems				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Infusionsbedingte Reaktionen				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,0,38; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Streptokokken-Sepsis				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e.
Placebo	0/77 (0,00)			
Muskelschwäche				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Metastasierendes Kolorektalkarzinom				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Erkrankungen des Nervensystems				
Patisiran	1/148 (0,7)	0,2551 [0,0228; 2,8581]; p = 0,2679	0,2601 [0,0240; 2,8238]; p = 0,2684	-0,019 [-0,057; 0,019]; p = 0,3203
Placebo	2/77 (2,6)			
Dysgeusie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Hyperasthäsie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Hypoasthäsie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Ischämischer Schlaganfall				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e
Placebo	2/77 (2,6)			
Akute Nierenschädigung				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,026 [-0,062; 0,010]; p = n. e
Placebo	2/77 (2,6)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Akutes Lungenödem				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Hautatrophie				
Patisiran	1/148 (0,7)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	0,007 [-0,006; 0,020]; p = n. e
Placebo	0/77 (0,00)			
Gefäßerkrankungen				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			
Periphere arterielle Verschlusskrankheit				
Patisiran	0/148 (0,00)	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e	-0,013 [-0,038; 0,012]; p = n. e
Placebo	1/77 (1,3)			

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmer mit UE innderhalb des Beobachtungszeitraumes für jeden Studienarm auf Basis der *Safety*-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert.
b: Werte < 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht evaluierbar; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE, welche zum Tod führten, nach SOC und *Preferred Term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	n/N[a] (%)	OR[b,c] [95 %-KI]; p-Wert	RR[b,d] [95 %-KI]; p-Wert	ARD[d,e] [95 %-KI]; p-Wert
Todesfälle				
Patisiran	7/148 (4,7)	0,5875 [0,1908; 1,8090]; p = 0,3550	0,6070 [0,2113; 1,7434]; p = 0,3537	-0,031 [-0,100; 0,038]; p = 0,3840
Placebo	6/77 (7,8)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
Patisiran	6/148 (4,1)	0,6085 [0,1799; 2,0576]; p = 0,4248	0,6243 [0,1968; 1,9805]; p = 0,4238	-0,024 [-0,088; 0,039]; p = 0,4518
Placebo	5/77 (6,5)			

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmer mit UE innerhalb des Beobachtungszeitraumes für jeden Studienarm auf Basis der *Safety*-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert.
b: Werte < 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.

ARD: *Absolute Risk Difference*; ARI: *Absolute Risk Increase*; ARR: *Absolute Risk Reduction*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; RD: *Risk Difference*; RR: Relatives Risiko

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.2 Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Endpunktbeschreibung Der ebenfalls im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhobene C-SSRS dient der Erfassung der Veränderung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten bei Studienteilnehmern unter Therapie. Verschiedene Kategorien werden in dem Fragebogen definiert: • Keine Suizidgedanken oder kein suizidales Verhalten • Suizidgedanken • Suizidales Verhalten Die Erhebung erfolgte zur *Baseline* sowie nach neun und 18 Monaten Behandlung. Ergebnisdarstellung Die Ergebnisse des C-SSRS vergleichen die *Baseline*-Kategorie mit der schlechtesten post-*Baseline* Kategorie zu einem der Untersuchungszeitpunkte.
Quelle: [6, 7] C-SSRS: *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*	

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO(ALN-TTR02-004)						
C-SSRS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C-SSRS: *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Behandler und somit auch die Endpunkterheber verblindet waren.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Es wurde insgesamt ein Protokollverletzer im Interventionsarm berichtet.

Die Rücklaufquoten der C-SSRS-Fragebögen lagen im Erhebungszeitraum von 18 Monaten in beiden Studienarmen bei über 70 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur APOLLO-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse des Endpunktes transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß den Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	***Baseline*-Kategorie** **n/N (%)**		**Schlechteste post-*Baseline*-Kategorie N (%)**			
			Keine Suizid-gedanken oder suizidales Verhalten n/N (%)	Suizid-gedanken n/N (%)	Suizidales Verhalten n/N (%)	Fehlende Angaben n/N (%)
Patisiran	Keine Suizidgedan-ken oder suizidales Verhalten	112/148 (75,7)	95/148 (64,2)	9/148 (6,1)	0/148 (0,0)	8/148 (5,4)
	Suizid-gedanken	21/148 (14,2)	8/148 (5,4)	11/148 (7,4)	0/148 (0,0)	2/148 (1,4)
	Suizidales Verhalten	0/148 (0,0)	0/148 (0,0)	0/148 (0,0)	0/148 (0,0)	0/148 (0,0)
	Fehlende Angaben	15/148 (10,1)	6/148 (4,1)	2/148 (1,4)	0/148 (0,0)	7/148 (4,7)
	Summe	148/148 (100)	109/148 (73,6)	22/148 (14,9)	0/148 (0,0)	17/148 (11,5)
Placebo	Keine Suizidgedan-ken oder suizidales Verhalten	52/77 (67,5)	43/77 (55,8)	4/77 (5,2)	0/77 (0,0))	5 /148 6,5)
	Suizid-gedanken	14/77 (18,2)	3/77 (3,9)	10/77 (13,0)	1/77 (1,3)	0/77 (0,0)
	Suizidales Verhalten	2/77 (2,6)	1/77 (1,3)	0/77 (0,0)	1/77 (1,3)	0/77 (0,0)
	Fehlende Angaben	9/77 (11,7)	3/77 (3,9)	5/77 (6,5)	0/77 (0,0)	1/77 (1,3)
	Summe	77/77 (100,0)	50/77 (64,9)	19/77 (24,7)	2/77 (2,6)	6/77 (7,8)
Quelle: [7]						

Gemäß den Anforderungen der Abteilung für Neurologische Produkte der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA müssen neurologisch-wirksame Arzneimittel prospektiv bezüglich des Auftretens suizidalen Verhaltens als UE im Rahmen der Behandlung untersucht werden [7]. Daher wurden die Studienteilnehmer bezüglich einer Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten *post-Baseline* untersucht [7]. Die Daten in Tabelle 4-74 geben eine Übersicht zu den schlechtesten *post-Baseline* Antworten der Studienteilnehmer.

Zu jedem Zeitpunkt *post-Baseline* war der Anteil an Studienteilnehmern ohne suizidale Intentionen oder suizidalem Verhalten im Patisiran-Arm höher [73,6 %] als im Kontrollarm [64,9 %]. Analog hierzu war der Anteil an Studienteilnehmern mit suizidaler Intention oder suizidalem Verhalten verglichen zum Kontrollarm [24,7 %] im Patisiran-Arm geringer [14,9 %] [7].

Im Kontrollarm blieb der Anteil an Studienteilnehmern mit jeglichen suizidalen Absichten oder suizidalem Verhalten über den Zeitraum der Studie konstant [von 20,8 % zu *Baseline* auf 19,5 % *post-Baseline*]. Im Vergleich hierzu verringerte sich der entsprechende Anteil an Studienteilnehmern im Patisiran-Arm im Verlauf der Studie [von 14,2 % zu *Baseline* auf 7,4 % nach 18 Monaten] [7].

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

Da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht, wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-75 stellt eine Übersicht der p-Werte der betrachteten Interaktionsterme dar. Dabei werden p-Werte, die unter 0,05 liegen, gemäß den Angaben des IQWiG Methodenpapiers Version 5 als Beleg für eine Interaktion betrachtet. Falls ein Beleg auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht (grau hinterlegte Zelle), wird eine nach Subgruppen getrennte Darstellung der Ergebnisse pro Endpunkt durchgeführt und diese detailliert diskutiert (siehe die Abschnitte 4.3.1.3.2.2 bis 4.3.1.3.2.4). In Tabelle 4-75 werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse zu den Interaktionstests für folgende Subgruppen dargestellt:

- Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nicht Europa [Nordamerika, andere] vs. Europa)
- NIS-*Score* zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 50 vs. ≥ 50)
- Genotyp-Klasse (*Early-Onset* V30M vs. andere)
- Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit Tafamidis (ja vs. nein)
- Genotyp (V30M vs. andere)
- FAP-Stadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium ≥ 2)
- Kardiale Beteiligung (ja vs. nein).

Tabelle 4-75: p-Interaktionswerte zu Subgruppenanalysen der APOLLO-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Merkmal[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	Geschlecht[c]	Region[d]	NIS[e]	Genotyp-Klasse[f]	Vortherapie mit einem Tetramer-Stabilisator[g]	Vortherapie mit Tafamidis[h]	Genotyp[i]	FAP-Stadium[j]	Kardiale Beteiligung[k]
Morbidität										
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7[l,m]										
Gesamt-*Score*	0,3037	0,9821	0,2710	0,5082	0,2441	0,8577	0,1053	0,8270	0,5810	0,8092
Weakness	0,3647	**0,0437**	0,6050	0,4522	0,3714	0,4883	0,4448	0,5495	0,2565	0,8422
Reflexes	0,7131	0,2535	0,4629	0,8148	0,7990	0,3370	**0,0453**	0,3487	0,2190	0,5993
Quantitive Sensory testing	0,8233	**0,0242**	**0,0005**	0,8559	0,2394	0,8353	0,1787	0,2973	0,7224	0,5973
Nerve Conduction Studies Σ5	**0,0342**	0,7316	0,2083	**0,0002**	0,5704	0,5343	0,7911	0,9647	**0,0152**	0,0837
Lageabhängiger Blutdruck	**0,0227**	0,1086	0,5127	0,8788	0,7044	0,4285	0,1458	0,9675	0,4852	0,7851
Weakness – Lower Limbs	0,2612	0,2580	0,6908	0,9945	0,6731	0,8764	0,0728	0,5902	0,3058	0,4584
Weakness – Upper Limbs/ Cranial Nerves	0,5904	**0,0133**	0,7064	0,0821	0,2143	0,0944	0,7951	0,5346	0,1320	0,1151
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7[l]										
Gesamt-*Score*	0,4142	**0,0433**	0,8263	0,6196	0,2456	0,4212	0,3448	0,7147	0,4419	0,7274
Weakness	0,3717	**0,0433**	0,6110	0,4381	0,4209	0,4946	0,4479	0,5456	0,2505	0,8242

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Merkmal[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**NIS[e]**	**Genotyp-Klasse[f]**	**Vortherapie mit einem Tetramer-Stabilisator[g]**	**Vortherapie mit Tafamidis[h]**	**Genotyp[i]**	**FAP-Stadium[j]**	**Kardiale Beteiligung[k]**
Reflexes	0,5850	0,3078	0,6253	0,6118	0,5034	0,4372	**0,0498**	0,4695	0,1459	0,3730
Sensation	0,5424	0,0569	0,4581	0,3708	0,0974	0,1015	0,7401	0,8216	0,5401	0,6306
Nerve Conduction Score	0,0523	0,2252	0,8471	**0,0013**	0,4160	0,3955	0,9712	0,7917	0,1117	0,6994
Vibrationsdetektions-schwelle	0,6503	0,1171	0,2364	0,4398	0,6891	0,6663	**0,0194**	0,5333	0,7700	0,6597
Herzfrequenz bei tiefer Atmung	0,5904	0,8885	0,1247	**0,0314**	0,7898	0,3607	0,3985	0,1744	**0,0401**	0,6507
Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI[l]										
mBMI	0,2076	0,4404	0,7699	0,2367	0,8828	**0,0282**	0,0518	**0,0446**	0,4733	0,4733
Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT[l]										
T10MWT	0,8712	0,1630	0,3885	0,6268	0,3713	0,3591	0,1219	0,5835	0,9912	0,7749
Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31[l]										
Gesamt-*Score*	0,2991	0,6047	0,5807	0,6437	0,7237	0,9785	0,3361	0,8968	0,5047	0,9087
Orthostatische Intoleranz	0,1975	0,4607	0,7324	0,4754	0,9856	0,9249	0,5688	0,6573	0,5140	0,8733
Vasomotorische Funktion	0,0598	0,5783	0,4938	0,8962	0,0638	0,5541	0,2636	0,4131	0,4949	0,5669

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Merkmal[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**NIS[e]**	**Genotyp-Klasse[f]**	**Vortherapie mit einem Tetramer-Stabilisator[g]**	**Vortherapie mit Tafamidis[h]**	**Genotyp[i]**	**FAP-Stadium[j]**	**Kardiale Beteiligung[k]**
Sekretomotorische Funktion	0,8474	0,9621	0,7489	0,4763	0,1591	0,3649	0,1311	0,6265	0,2173	0,4563
Gastrointestinale Funktion	0,6757	0,4011	0,6088	0,4802	0,8229	0,8442	0,8029	0,9539	0,7901	0,5772
Funktion der Blase	0,3153	0,6084	0,1850	0,3773	0,4262	0,7724	0,4599	0,7962	0,1779	**0,0329**
Pupillomotorische Funktion	0,9088	0,9477	0,7648	0,4921	0,8697	**0,0380**	0,2870	0,9157	0.9671	0,7963
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands[l]										
EQ-5D VAS	0,5180	0,6779	0,4883	0,4207	0,4306	0,7117	0,0853	0,9684	0,8725	0,7974
Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer beurteilt anhand der FAP-Klassifizierung[n]										
FAP-Stadium Verbesserung vs. Stabilisierung/Verschlechterung	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
FAP-Stadium Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung	0,6636	0,7434	0,5664	0,8264	0,6873	0,0693	0,4026	0,5026	0,8268	0,0613
Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration[l,o]										
NT-proBNP	**0,0141**	0,4012	0,1168	0,6906	0,2202	0,5257	0,8916	0,9437	0,8713	0,5768

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Merkmal[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	Geschlecht[c]	Region[d]	NIS[e]	Genotyp-Klasse[f]	Vortherapie mit einem Tetramer-Stabilisator[g]	Vortherapie mit Tafamidis[h]	Genotyp[i]	FAP-Stadium[j]	Kardiale Beteiligung[k]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN[l,m]										
Gesamtscore	0,8678	0,4288	0,6546	0,2365	0,7727	0,1835	0,1172	0,7202	0,8410	0,4710
Symptome	0,5407	0,0754	0,3868	0,6719	0,6686	0,8385	0,7744	0,7795	0,7799	0,9060
Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern	0,6942	0,9551	0,7526	**0,0367**	0,7860	0,0758	**0,0493**	0,8360	0,8360	0,8360
Funktionen der kleinen Nervenfasern	0,1715	0,7756	0,5610	0,9512	**0,0316**	0,7122	0,1195	0,4177	0,3122	0,8276
Autonome Funktionen	0,4508	0,2919	0,3369	0,9288	0,1627	0,6596	0,4459	0,7389	0,7224	0,8303
Alltagsaktivitäten	0,6774	0,3966	0,8920	0,6518	0,6526	0,2747	0,4815	0,3382	0,6400	0,0918
Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS[l]										
R-ODS Gesamt-*Score*	0,4345	0,3301	0,3219	0,4995	0,4914	0,9496	0,9428	0,7463	0,5388	0,8389
Nebenwirkungen										
Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)[n]										
Studienteilnehmer mit UE	0,8255	0,0962	0,6634	0,8752	0,3046	0,7962	0,8788	0,2864	**0,0358**	0,6424

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Merkmal[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	Geschlecht[c]	Region[d]	NIS[e]	Genotyp-Klasse[f]	Vortherapie mit einem Tetramer-Stabilisator[g]	Vortherapie mit Tafamidis[h]	Genotyp[i]	FAP-Stadium[j]	Kardiale Beteiligung[k]
Studienteilnehmer mit SUE	0,9167	0,9959	0,0598	0,8579	0,8067	0,3757	0,8534	0,9988	0,6003	0,0902
Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führten	0,6070	0,9100	0,3591	0,3745	0,2057	0,0774	0,3534	**0,0077**	0,6251	0,1027
Studienteilnehmer mit UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten	0,5872	0,8114	0,8433	0,4585	0,1617	0,1963	0,4432	**0,0207**	0,7959	0,0906
Studienteilnehmer mit UE, die zum Tod führten	0,1049	0,7824	0,4098	0,0723	1,0000	0,8834	0,9517	0,1218	0,2216	0,7522

Quelle: [5]

a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung
b: ≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre
c: Männlich vs. weiblich
d: Nicht Europa (Nordamerika, andere) vs. Europa
e: < 50 vs. ≥ 50
f: *Early-Onset* V30M vs. andere
g: Ja vs. Nein
h: Ja vs. Nein
i: V30M vs. Andere
j: FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium ≥ 2
k: Ja vs. Nein
l: Die Untersuchung auf Interaktion und die Berechnung des Interaktion-p-Wertes basierte auf dem MMRM-Modell, bei dem die *Outcome*-Variable die Veränderung des Endpunkt-Messwertes von *Baseline* war. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, zur Studienvisite, zur Behandlung-bei-Visite-Interaktion, zur Subgruppenvariablen sowie zur Behandlung-bei-Subgruppe-Interaktion als *fixed effects* [5].
m: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmedikation zensiert [5-7].

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Merkmal[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	Geschlecht[c]	Region[d]	NIS[e]	Genotyp-Klasse[f]	Vortherapie mit einem Tetramer-Stabilisator[g]	Vortherapie mit Tafamidis[h]	Genotyp[i]	FAP-Stadium[j]	Kardiale Beteiligung[k]
n: Die Untersuchung auf Interaktion und die Berechnung des Interaktion-p-Wertes für die Behandlung-bei-Subgruppe-Interaktion erfolgte anhand des *logistic regression*-Modells. Das Modell beinhaltete Angaben zum Behandlungsarm, zur Subgruppenvariablen sowie zur Behandlung-bei-Subgruppe-Interaktion als *fixed effects* [5]. o: Die Daten zur NT-proBNP-Serumkonzentration wurden erst log-transformiert und danach in die Analyse auf Basis des MMRM-Modells implementiert [5]. COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score*-31; EQ-5D: *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogen; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); mBMI: modifizierter BMI; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mNIS+7: Modifizierter NIS+7; n. e.: Nicht evaluierbar; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; R-ODS: *Rash-Built Overall Disability Scale*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schweres Unerwünschtes Ereignis; T10MWT: *Timed 10 Meter Walk Test*; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala									

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wurde im nächsten Schritt für die Belege ($p < 0,05$) eine Prüfung der Subgruppen aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt. Gemäß der Definition des p-Wertes führen im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg.

Insgesamt wurden für die Endpunkte der APOLLO-Studie 400 Interaktionstests durchgeführt. Dabei wurden für die Endpunkte der APOLLO-Studie 27 Belege (6,25 %) auf eine Effektmodifikation identifiziert. Im Folgenden wird unter Berücksichtigung der Nutzendimension zusammenfassend dargestellt, für welche Subgruppen Belege für eine Effektmodifikation identifiziert wurden.

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden in der APOLLO-Studie keine Endpunkte erhoben, weshalb bezüglich der Effektmodifikationen keine Analysen durchgeführt wurden.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität ließen sich insgesamt 21 Belege für eine Effektmodifikation identifizieren, deren Subgruppenanalysen im Folgenden detailliert dargestellt werden.

4.3.1.3.2.2.1 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7* ließen sich insgesamt neun Belege identifizieren, die detaillierten Subgruppenanalysen hierzu sind in Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	**Behand-lungsarm**	**Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)**	**Wert zur *Baseline* (MW ± SD)**	**Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)**	**Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)**	**Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert**
mNIS+7 *Weakness*[a]						
Geschlecht						
Männlich	**Patisiran**	103/109 (94,5)	32,67 (25,197)	33,48 (27,454)	0,95 (1,410)	-20,54 [-25,56; -15,52]; p = 1,765 x 10^{-13}
	Placebo	39/58 (67,2)	30,75 (22,361)	49,81 (30,997)	21,49 (2,104)	
Weiblich	**Patisiran**	34/39 (87,2)	32,76 (25,636)	34,44 (31,298)	4,15 (2,777)	-11,32 [-21,89; -0,75]; p = 0,03642
	Placebo	12/19 (63,2)	23,78 (24,531)	34,98 (32,938)	15,47 (4,458)	
mNIS+7 *Reflexes*[a]						
Vorbehandlung mit Tafamidis						
Nein	**Patisiran**	92/101 (91,1)	12,38 (6,169)	12,62 (6,228)	0,35 (0,328)	-1,60 [-2,79, -0,41]; p = 8,632 x 10^{-3}
	Placebo	36/50 (72,0)	13,03 (5,904)	14,44 (5,460)	1,96 (0,504)	
Ja	**Patisiran**	45/47 (95,7)	13,74 (5,792)	14,81 (5,293)	1,29 (0,360)	-0,05 [-1,33; 1,43]; p = 0,9,439
	Placebo	15/27 (55,6)	12,24 (5,972)	14,23 (5,815)	1,24 (0,590)	
mNIS+7 *Quatitive Sensory Testing*[a]						
Geschlecht						
Männlich	**Patisiran**	103/109 (94,5)	25,26 (16,958)	21,60 (14,941)	-6,48 (1,009)	-11,20 [-14,87; -7,52]; p = 1,313 x 10^{-8}
	Placebo	39/58 (67,2)	28,81 (16,069)	30,11 (15.085)	4,72 (1,552)	
Weiblich	**Patisiran**	34/39 (87,2)	23,59 (17,845)	15,85 (12,740)	-7,76 (1,839)	-18,15 [-24,93; -11,37]; p = 2,233 x 10^{-6}
	Placebo	12/19 (63,2)	23,00 (18,936)	35,25 (21,261)	10,93 (2,850)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
Region						
Nord-amerika	**Patisiran**	34/37 (91,9)	24,32 (16,933)	16,82 (13,608)	-7,06 (2,259)	-26,05 [-36,12; -15,97]; $p = 4{,}578 \times 10^{-6}$
	Placebo	5/10 (50,0)	29,50 (16,250)	45,33 (23,362)	18,99 (4,600)	
West-europa	**Patisiran**	61/62 (98,4)	33,73 (17,862)	24,02 (14,534)	-9,06 (1,214)	-11,48 [-15,73; -7,23]; $p = 6{,}814 \times 10^{-7}$
	Placebo	27/36 (75,0)	27,28 (14,198)	31,17 (13,622)	2,42 (1,808)	
Rest der Welt	**Patisiran**	42/49 (85,7)	21,08 (15,590)	17,31 (14,447)	-3,53 (1,751)	-10,55 [-15,97; -7,12]; $p = 2{,}335 \times 10^{-4}$
	Placebo	19/31 (61,3)	20,39 (15,705)	27,84 (17,705)	7,02 (2,202)	
mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5*[a]						
Alter						
< 65 Jahre	**Patisiran**	81/86 (94,1)	7,86 (2,612)	7,85 (2,504)	0,07 (0,109)	-1,14 [-1,53; -0,75]; $p = 6{,}185 \times 10^{-8}$
	Placebo	29/44 (65,9)	7,98 (2,186)	9,24 (1,286)	1,21 (0,167)	
≥ 65 Jahre	**Patisiran**	56/62 (90,3)	7,19 (1,800)	6,87 (1,798)	-0,18 (0,132)	-1,00 [-1,49; -0,51]; $p = 1{,}135 \times 10^{-4}$
	Placebo	22/33 (66,7)	6,70 (2,125)	7,11 (1,585)	0,81 (0,207)	
NIS						
< 50	**Patisiran**	59/62 (95,2)	6,31 (2,539)	6,32 (2,607)	0,09 (0,155)	-1,84 [-2,39; -1,29]; $p = 2{,}327 \times 10^{-9}$
	Placebo	24/35 (68,6)	6,29 (2,321)	7,85 (2,153)	1,93 (0,228)	
≥ 50	**Patisiran**	78/86 (90,7)	8,49 (1,647)	8,31 (1,54)	-0,14 (0,080)	-0,45 [-0,76; -0,15]; $p = 3{,}662 \times 10^{-3}$
	Placebo	27/42 (64,3)	8,38 (1,667)	8,74 (1,228)	0,31 (0,130)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
FAP-Stadium						
Stadium 1	**Patisiran**	64/67 (95,5)	6,49 (2,573)	6,44 (2,585)	0,03 (0,141)	-1,56 [-2,07; -1,05]; p = 2,285 x 10^{-8}
	Placebo	25/37 (67,6)	6,59 (2,452)	7,88 (2,107)	1,59 (0,213)	
Stadium ≥ 2	**Patisiran**	73/81 (90,1)	8,48 (1,623)	8,34 (1,528)	-0,12 (0,095)	-0,63 [-0,98; -0,27]; p = 7,137 x 10^{-4}
	Placebo	26/40 (65,0)	8,20 (1,716)	8,75 (1,259)	0,51 (0,152)	
mNIS+7 Lage-abhängiger Blutdruck[a]						
Alter						
< 65 Jahre	**Patisiran**	81/86 (94,2)	0,72 (0,821)	0,44 (0,694)	-0,29 (0,068)	-0,54 [-0,79; -0,29]; p = 3,789 x 10^{-5}
	Placebo	29/44 (65,9)	0,59 (0,726)	0,96 (0,775)	0,25 (0,107)	
≥ 65 Jahre	**Patisiran**	56/62 (84,8)	0,58 (0,748)	0,46 (0,693)	-0,11 (0,078)	-0,01 [-0,30; 0,29]; p = 0,9652
	Placebo	22/33 (66,7)	0,64 (0,773)	0,48 (0,602)	-0,11 (0,125)	
mNIS+7 *Weakness – Upper Limbs/Cranial Nerves*[a]						
Geschlecht						
Männlich	**Patisiran**	103/109 (94,5)	12,62 (13,611)	13,18 (14,482)	0,73 (0,826)	-9,96 [-12,91; -7,01]; p = 4,417 x 10^{-10}
	Placebo	39/58 (67,2)	11,36 (11,156)	21,19 (17,241)	10,68 (1,239)	
Weiblich	**Patisiran**	34/39 (87,2)	13,72 (14,151)	14,09 (16,322)	2,23 (1,548)	-3,78 [-9,70; 2,13]; p = 0,2043
	Placebo	12/19 (63,2)	10,00 (12,173)	14,63 (15,482)	6,01 (2,508)	

Quelle: [5]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M als *fixed effects*. Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte,

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
bezüglich des *post*-Erhalts alternativer Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5-7].						
FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mNIS+7: modifizierter NIS+7; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin						

mNIS+7 *Weakness* – Geschlecht

Der Interaktionstest zur Analyse der *Weakness*-Einzelkomponente des mNIS+7 ergab einen Beleg [p = 0,0437] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Tabelle 4-75). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Effektivität bei Männern als bei Frauen auf. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch das Geschlecht auszugehen.

mNIS+7 *Reflexes* – Vorbehandlung mit Tafamidis

Der Interaktionstest zur Analyse der *Reflexes*-Einzelkomponente ergab einen Beleg [p = 0,0453] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Studienteilnehmer mit Tafamidis (Tabelle 4-75). Die Effekte bezüglich beider Merkmale der Kategorie sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran implizierte dabei im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine bessere Effektivität bei Studienteilnehmern, die nicht mit Tafamidis vorbehandelt waren, als bei jenen, die mit Tafamidis vorbehandelt waren. Da dies weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar ist, wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch die Vorbehandlung mit Tafamidis ausgegangen.

mNIS+7 *Quantitive Sensory Testing* – Geschlecht und Region

Der Interaktionstest zur Analyse der *Quantitive Sensory Testing*-Einzelkomponente ergab zwei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht [p = 0,0242] und die Region [p = 0,0005] (Tabelle 4-75). Die Effekte in den beiden untersuchten Gruppen beider Interaktionstests sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Effektivität sowohl bei Frauen gegenüber Männern als auch bei Studienteilnehmern aus Nordamerika gegenüber jenen aus Westeuropa und dem Rest der Welt auf. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran bezüglich der mNIS+7 Einzelkomponente *Quantitive Sensory Testing* durch das Geschlecht oder die Region auszugehen.

mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5* – Alter, NIS und FAP-Stadium

Der Interaktionstest zur Analyse der *Nerve Conduction Studies Σ5*-Einzelkomponente ergab drei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter [p = 0.0342], den NIS zur Randomisierung [p = 0,0005] und das FAP-Stadium zum Zeitpunkt der Randomisierung [p = 0,0152] (Tabelle 4-75). Die Effekte in den Gruppen aller drei Interaktionstests sind gleichgerichtet, eine Patisiran-Behandlung wies dabei im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine bessere Effektivität sowohl bei jüngeren gegenüber älteren Studienteilnehmern als auch bei Studienteilnehmern mit einem geringeren NIS zur Randomisierung gegenüber jenen mit höheren NIS sowie auch bei jenen Studienteilnehmern, die sich im FAP-Stadium 1 befanden, auf. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran bezüglich der mNIS+7 Einzelkomponente *Nerve Conduction Studies Σ5* durch das Alter oder der Krankheitsschwere (angezeigt durch den NIS oder die FAP-Stadien) auszugehen.

mNIS+7 *Lageabhängiger Blutdruck* – Alter

Der Interaktionstest zur Analyse der Einzelkomponente des mNIS+7 zum lageabhängigen Blutdruck ergab einen Beleg [p = 0,0227] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Studienteilnehmer (Tabelle 4-75). Die Effekte bezüglich der Merkmale sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran implizierte dabei im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine bessere Effektivität bei jüngeren Studienteilnehmern. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran in Bezug auf den lageabhängigen Blutdruck durch das Alter auszugehen.

mNIS+7 *Weakness – Upper Limbs/Cranial Nerves* – Geschlecht

Der Interaktionstest zur Analyse der Subdomäne *Upper Limbs/Cranial Nerves* der *Weakness*-Einzelkomponente ergab einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht [p = 0,0133] (Tabelle 4-75). Der Effekt in den Gruppen der Interaktionstests war gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Effektivität bei Männern gegenüber Frauen auf. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran bezüglich der Subdomäne *Upper Limbs/Cranial Nerves* der *Weakness*-Einzelkomponente durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.2.2 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7

Zum Endpunkt *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7* ergaben die Analysen insgesamt sieben Belege für eine mögliche Effektmodifikation, deren detaillierte Analysen in Tabelle 4-77 dargestellt sind.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
NIS+7 Gesamt-*Score*[a]						
Geschlecht						
Männlich	**Patisiran**	103/109 (94,5)	79,98 (36,211)	79,66 (39,031)	1,77 (1,651)	-26,76 [-32,50; -21,01]; $p = 2,616 \times 10^{-16}$
	Placebo	45/58 (77,6)	76,71 (32,886)	103,65 (42,551)	28,53 (2,382)	
Weiblich	**Patisiran**	35/39 (89,7)	75,33 (36,058)	78,67 (43,577)	5,27 (3,330)	-17,25 [-29,83, -4,68]; $p = 8,125 \times 10^{-3}$
	Placebo	13/19 (68,4)	62,04 (36,439)	82,40 (44,023)	22,53 (5,300)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
NIS+7 *Weakness*						
Geschlecht						
Männlich	**Patisiran**	103/109 (94,5)	32,67 (5,897)	33,48 (27,454)	0,94 (1,403)	-20,28 [-25,16; -15,41] $p = 8{,}321 \times 10^{-14}$
	Placebo	45/58 (83,3)	30,75 (22,361)	50,44 (31,498)	21,22 (2,020)	
Weiblich	**Patisiran**	35/39 (89,7)	32,76 (25,636)	35,06 (31,049)	4,05 (2,679)	-10,50 [-20,58; -0,43] $p = 4{,}129 \times 10^{-2}$
	Placebo	13/19 (68,4)	23,78 (24,531)	35,73 (31,652)	14,56 (4,241)	
NIS+7 *Reflexes*						
Vorbehandlung mit Tafamidis						
Nein	**Patisiran**	91/101 (90,1)	12,38 (6,169)	12,66 (6,204)	0,35 (0,326)	-1,65 [-2,80; 0,49] $p = 5{,}657 \times 10^{-3}$
	Placebo	39/50 (78,0)	13,03 (5,904)	14,72 (5,386)	1,99 (0,486)	
Ja	**Patisiran**	45/47 (95,7)	13,74 (5,792)	14,81 (5,293)	1,31 (0,382)	-0,33 [-1,72; 1,05]; p = 0,6351
	Placebo	19/27 (70,4)	12,24 (5,972)	14,39 (5,731)	1,64 (0,577)	
NIS+7 *Nerve Conduction Score*[a]						
NIS						
< 50	**Patisiran**	59/62 (95,2)	10,56 (3,264)	10,07 (3,739)	-0,26 (0,285)	-1,79 [-2,79, -0,80]; $p = 5{,}690 \times 10^{-4}$
	Placebo	26/35 (74,3)	9,11 (3,384)	10,68 (2,574)	1,53 (0,403)	
≥ 50	**Patisiran**	82/86 (95,3)	11,95 (2,446)	11,70 (2,521)	-0,27 (0,121)	-0,03 [-0,48; 0,48]; p = 0,8922
	Placebo	38/42 (90,5)	12,06 (0,354)	11,82 (1,941)	-0,24 (0,189)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
NIS+7 Vibrationsdetektionsschwelle[a]						
Vorbehandlung mit Tafamidis						
Nein	**Patisiran**	93/101 (92,1)	2,83 (0,963)	2,79 (1,060)	-0,05 (0,069)	-0,24 [-0,49, 0,01]; p = 0,0625
	Placebo	37/50 (74,0)	2,76 (1,057)	3,04 (0,798)	0,19 (0,105)	
Ja	**Patisiran**	45/47 (95,7)	3,00 (0,846)	2,95 (0,910)	-0,08 (0,113)	0,11 [-0,29; 0,52]; p = 0,5703
	Placebo	19/27 (70,4)	3,27 (0,634)	3,09 (0,975)	-0,19 (0,165)	
NIS+7 Herzfrequenz bei tiefer Atmung[a]						
NIS						
< 50	**Patisiran**	38/45 (84,4)	-2,20 (1,008)	-2,33 (1,020)	-0,16 (0,095)	0,10 [-0,25; 0,46]; p = 0,5595
	Placebo	14/24 (58,3)	-2,27 (0,933)	-2,62 (0,990)	-0,26 (0,150)	
≥ 50	**Patisiran**	40/52 (76,9)	-2,29 (0,937)	-2,18 (1,007)	0,00 (0,098)	-0,29 [-0,65; 0,06]; p = 0,14054
	Placebo	18/26 (69,2)	-2,17 (0,963)	-2,07 (1,117)	0,30 (0,149)	
FAP-Stadium						
Stadium 1	**Patisiran**	44/51 (86,3)	-2,17 (0,948)	-2,27 (1,006)	-0,06 (0,088)	0,13 [-0,21;0,47]; p = 0,4417
	Placebo	17/26 (65,4)	-2,22 (0,846)	-2,55 (1,026)	-0,19 (0,142)	
Stadium ≥ 2	**Patisiran**	34/46 (73,9)	-2,33 (0,992)	-2,23 (1,031)	-0,09 (0,116)	-0,33 [-0,75; 0,10]; p = 0,1258
	Placebo	15/24 (0,625)	-2,22 (1,051)	-2,04 (1,118)	0,23 (0,176)	

Quelle: [5]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M als *fixed effects* [5].

FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment*

Merkmal der Subgruppe	**Behand-lungsarm**	**Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)**	**Wert zur *Baseline* (MW ± SD)**	**Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)**	**Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)**	**Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert**
Score; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin						

NIS+7 Gesamt-*Score* – Geschlecht

Der Interaktionstest zur Analyse des NIS+7 Gesamt-*Scores* ergab einen Beleg [p = 0,0433] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Tabelle 4-75). Die Effekte bezüglich der Merkmale männlich/weiblich sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran implizierte dabei im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine bessere Effektivität bei männlichen als bei weiblichen Studienteilnehmern. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch das Geschlecht auszugehen.

NIS+7 *Weakness* – Geschlecht

Der Interaktionstest zur Analyse der *Weakness*-Einzelkomponente ergab einen Beleg [p = 0,0433] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Tabelle 4-75). Die Effekte bezüglich der Merkmale männlich/weiblich sind in den Subgruppen gleichgerichtet zugunsten der Patisiran-Behandlung. Eine Behandlung mit Patisiran implizierte dabei im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine bessere Effektivität bei männlichen als bei weiblichen Studienteilnehmern. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch das Geschlecht auszugehen.

NIS+7 *Reflexes* – Vorbehandlung mit Tafamidis

Der Interaktionstest zur Analyse der *Reflexes*-Einzelkomponente ergab einen Beleg [p = 0,00498] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung mit Tafamidis (Tabelle 4-75). Die Effekte bezüglich beider Merkmale der Kategorie sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran implizierte dabei im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine bessere Effektivität bei Studienteilnehmern, die nicht mit Tafamidis vorbehandelt waren, als bei jenen, die mit Tafamidis vorbehandelt waren. Da dies weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar ist, wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch die Vorbehandlung mit Tafamidis ausgegangen.

NIS+7 *Nerve Conduction Score* – NIS

Der Interaktionstest zur Analyse zum *Nerve Conduction Score* des NIS+7 ergab einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den NIS bei Randomisierung der Studienteilnehmer [p = 0,0013] (Tabelle 4-75). Die Effekte bezüglich der Merkmalkategorien (< 50 vs. ≥ 50) sind gleichgerichtet und implizierten eine bessere Effektivität der Behandlung mit Patisiran gegenüber der Placebo-Therapie. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf den anfänglichen NIS, welcher die Krankheitsschwere der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung widerspiegelt, auszugehen.

NIS+7 Vibrationsdetektionsschwelle – Vorbehandlung mit Tafamidis

Bezüglich der Analyse auf Interaktion konnte für die NIS+7-Subdomäne Vibrationsdetektionsschwelle ein Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Vorbehandlung mit Tafamidis identifiziert werden [p = 0,0194] (Tabelle 4-75). Dieser Effekt bezüglich der Tafamidis-Vorbehandlung ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht gleichgerichtet und impliziert eine bessere Effektivität von Patisiran gegenüber Placebo bei nicht mit Tafamidis vorbehandelten Studienteilnehmern, jedoch eine bessere Effektivität der Kontrolltherapie gegenüber der Patisiran-Behandlung bei Tafamidis-vorbehandelten Studienteilnehmern. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes zwischen den Behandlungsgruppen durch die Tafamidis-Vorbehandlung auszugehen.

NIS+7 Herzfrequenz bei tiefer Atmung – NIS und FAP-Stadium

Anhand der Interaktionstests zur Analyse der NIS+7-Subdomäne Herzfrequenz bei tiefer Atmung ließen sich zwei Belege auf mögliche Effektmodifikation sowohl durch den NIS [p = 0,0314], als auch durch das FAP-Stadium der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung identifizieren [p = 0,0446] (Tabelle 4-75). Beide Effekte sind zwischen den Behandlungsgruppen nicht gleichgerichtet. Dabei implizierte die Subgruppenanalyse bezüglich des NIS eine bessere Effektivität der Behandlung mit Patisiran gegenüber der Placebo-Therapie bei Studienteilnehmern mit einem geringeren, hingegen aber eine bessere Effektivität der Kontrolltherapie gegenüber der Patisiran-Behandlung bei Studienteilnehmern mit einem höheren anfänglichen NIS. Bezüglich des FAP-Stadiums zur Randomisierung implizierte die Subgruppenanalyse eine bessere Effektivität von Patisiran gegenüber Placebo bei Studienteilnehmern in höheren FAP-Stadien (≥ 2), jedoch eine bessere Effektivität der Kontrolltherapie gegenüber der Patisiran-Behandlung bei Patienten in FAP-Stadium 1. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf den NIS und des FAP-Stadiums, welche beide die Krankheitsschwere der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung widerspiegeln, auszugehen.

4.3.1.3.2.2.3 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI* ließen sich durch die Analysen zwei Belege für eine mögliche Effektmodifikation zeigen (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
mBMI[a,b,c]						
NIS						
< 50	**Patisiran**	56/62 (90,3)	999,0 (200,20)	1013,0 (222,90)	-125,4 (20,72)	133,3 [83,6; 182,9]; p = 8,056 x 10^{-7}
	Placebo	24/35 (68,6)	1033,2 (219,46)	943,8 (240,30)	7,9 (13,93)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
≥ 50	**Patisiran**	77/86 (89,5)	948,5 (216,23)	948,0 (230,16)	-14,3 (12,09)	107,3 [62,4; 152,2]; $p = 6{,}185 \times 10^{-6}$
	Placebo	28/42 (66,7)	953,9 (205,35)	849,0 (197,09)	-121,6 (19,16)	
Genotyp						
V30M	**Patisiran**	53/56 (94,6)	1029 (188,5)	1049,7 (203,81)	16,0 (14,91)	144,1 [95,0; 193,3]; $p = 8{,}736 \times 10^{-8}$
	Placebo	27/40 (67,5)	1034 (220,32)	913,0 (242,99)	-128,1 (19,75)	
Andere	**Patisiran**	80/92 (87,0)	933,2 (215,61)	926,1 (231,90)	-22,3 (11,35)	92,8 [47,5; 138,1]; $p = 9{,}18 \times 10^{-5}$
	Placebo	25/37 (67,6)	941,4 (199,03)	870,8 (197,8)	-115,1 (19,85)	

Quelle: [5]

a: mBMI = BMI [kg/m^2] x Albumin [g/l].
b: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M) als *fixed effects* [5-7].
c: Der mBMI wurde zur *Baseline* sowie an den Tagen 84, 189, 357, 462 und 546 erhoben. Dabei entspricht die Erhebung an Tag 546 dem Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten [5-7].

g: Gramm; h; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LS: *Least squares*; m^2: Quadratmeter; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mBMI: Modifizierter *Body-Mass*-Index; MW: Mittelwert; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

mBMI – Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator und Genotyp

Der Interaktionstest zum mBMI ergab zwei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator [p = 0,0282] und den Genotyp [p = 0,0446] (Tabelle 4-75). Beide Effekte bezüglich der Subgruppenmerkmale sind bezüglich der Behandlungsarme gleichgerichtet, sodass eine Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Effektivität sowohl bei Studienteilnehmern mit einem geringeren anfänglichen NIS als auch bei jenen mit einer V30M Mutation aufweist. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes bezogen auf den mBMI durch die Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator oder durch den Genotyp der Studienteilnehmer auszugehen.

4.3.1.3.2.2.4 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung der krankheitsbedingten Mobilität gemessen anhand des T10MWT

Im Rahmen der Analysen zur Interaktion wurde kein Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran identifiziert. Es ist daher bezüglich des Endpunktes nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.2.5 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31

Die Analysen zum Endpunkt *Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31* ergaben zwei Belege für eine mögliche Effektmodifikation, welche in Tabelle 4-79 näher dargestellt werden.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
COMPASS-31 Funktion der Blase[a]						
Kardiale Beteiligung						
Ja	**Patisiran**	81/89 (91,0)	2,27 (2,638)	2,14 (2,692)	-0,00 (0,225)	0,18 [-0,68; 1,05]; p = 0,6746
	Placebo	25/35 (71,4)	2,35 (2,998)	1,82 (2,265)	-0,19 (0,386)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
Nein	**Patisiran**	57/57 (100,00)	1,52 (2,178)	1,77 (2,171)	0,20 (0,277)	-0,63 [-1,55; 0,29]; p = 0,1748
	Placebo	29/41 (70,7)	1,60 (2,318)	2,84 (3,179)	0,83 (0,375)	
COMPASS-31 Pupillomotorische Funktion[a]						
Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator						
Ja	**Patisiran**	76/76 (100,00)	0,99 (1,039)	1,15 (1,153)	0,11 (0,107)	-0,13 [-0,53, 0,26]; p = 0,5024
	Placebo	29/40 (72,5)	0,94 (0,981)	1,15 (1,150)	0,25 (0,168)	
Nein	**Patisiran**	62/70 (88,6)	1,39 (1,241)	1,14 (1,065)	-0,24 (0,125)	-0,33 [-0,79; 0,12]; p = 0,1510
	Placebo	25/36 (72,2)	1,30 (1,215)	1,47 (1,466)	0,09 (0,191)	

Quelle: [5]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M) als *fixed effects* [5-7].

COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score*-31; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

COMPASS-31 Funktion der Blase – Kardiale Beteiligung

Bezüglich der Analyse auf Interaktion konnte für die COMPASS-31-Subdomäne Funktion der Blase ein Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation durch die kardiale Beteiligung identifiziert werden [p = 0,0329] (Tabelle 4-75). Dieser Effekt bezüglich der kardialen Beteiligung ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht gleichgerichtet und impliziert eine bessere Effektivität von Patisiran gegenüber Placebo bei Studienteilnehmern ohne, jedoch eine bessere Effektivität der Kontrolltherapie gegenüber der Patisiran-Behandlung bei Studienteilnehmern mit kardialer Beteiligung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes zwischen den Behandlungsgruppen durch kardiale Beteiligung auszugehen.

COMPASS-31 Pupillomotorische Funktion – Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator

Der Interaktionstest zur COMPASS-31 Subdomäne Pupillomotorische Funktion ergab einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator [p = 0,0380] (Tabelle 4-75). Der Effekt bezüglich der Merkmalkategorien impliziert, dass eine Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Effektivität sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten aufweist.

Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes bezogen auf die COMPASS-31 Subdomäne Pupillomotorische Funktion durch die Vorbehandlung mit einem Tetramer-Stabilisator auszugehen.

4.3.1.3.2.2.6 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Im Rahmen der Analysen zur Interaktion wurde kein Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran identifiziert. Es ist daher bezüglich des Endpunktes nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.2.7 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung

Im Rahmen der Analysen zur Interaktion wurde kein Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran identifiziert. Es ist daher bezüglich des Endpunktes nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.2.8 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration

Zum Endpunkt *Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration* ergaben die Analysen insgesamt einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation in Bezug auf das Geschlecht. Die detaillierte Analyse ist der Tabelle 4-80 zu entnehmen.

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Geo-metrischer Mittelwert zur *Baseline* (SEM)	Geo-metrischer Mittelwert nach 18 Monaten (SEM)	Adjustierte *Fold-Change* des geo-metrischen Mittelwertes nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* [95 %-KI]	Verhältnis des adjustierten *Fold-Change* des geo-metrischen Mittelwertes [95 %-KI]; p-Wert
NT-proBNP-Serumkonzentration[a,b,c]						
Alter						
< 65 Jahre	**Patisiran**	82/85 (96,5)	413,51 (65,049)	319,10 (53,138)	0,86 [0,75; 0,98]	0,42 [0,33; 0,55]; $p = 4,2 \times 10^{-9}$
	Placebo	29/43 (67,4)	399,03 (90,203)	604,15 (161,702)	2,02 [1,61; 2,53]	
≥ 65 Jahre	**Patisiran**	54/59 (91,5)	761,46 (108,801)	775,83 (125,432)	0,95 [0,83; 1,10]	0,54 [0,42; 0,69]; $p = 5,305 \times 10^{-6}$
	Placebo	27/32 (84,4)	780,53 (170,111)	1143,19 (257,700)	1,77 [1,44; 2,17]	

Quelle: [5]

a: Im MMRM-Modell war die zu untersuchende Variable die Veränderung von *Baseline* des log-transformierten NT-proBNP-Wertes. Das Modell beinhaltete den log-transformierten Baseline-Wert als Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktionals *fixed effects* [5, 7].

b: Die geometrischen Mittelwerte wurden durch exponentielles Rücktransformieren der arithmetischen Mittelwerte der log-transformierten NT-proBNP-Werte berechnet. Die SEM der geometrischen Mittelwerte wurden berechnet als Quadratwurzel (geometrischer Mittelwert^2 x Varianz des Mittelwertes der log-transformierten Daten) [5].

c: Adjustierte *Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes, Verhältnis des adjustierten geometrischen Fold-Change, das zugehörige 95 %-KI and der Wert nach 18 Monaten des MMRM-Modells wurden berechnet durch die Rücktransformation des LS-*Means*, der Veränderung der LS-*Means* und dem korrespondierendem 90 %-KI.

KI: Konfidenzintervall; LS: *Least squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*)

NT-proBNP-Serumkonzentration – Alter

Bezüglich der Analyse auf Interaktion konnte für die NT-proBNP-Serumkonzentration ein Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter identifiziert werden [p = 0,0141] (Tabelle 4-75). Die Effekte bezüglich des Merkmals sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet und begünstigen dabei die Patisiran-Behandlung. Eine Behandlung mit Patisiran implizierte dabei im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine bessere Effektivität bei jüngeren Studienteilnehmern. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran in Bezug auf die Veränderung der NT-proBNP-Serumkonzentration durch das Alter auszugehen.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ließen sich insgesamt drei Belege für eine Effektmodifikation identifizieren, deren Subgruppenanalysen im Folgenden detailliert dargestellt werden.

4.3.1.3.2.3.1 Belege für eine Effektmodifikation - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN* ließen sich durch die Analysen zwei Belege für eine mögliche Effektmodifikation zeigen (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anzahl Studienteilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
Norfolk QoL-DN - Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern[a,c]						
NIS						
< 50	**Patisiran**	58/62 (93,5)	21,4 (14,22)	17,4 (15,92)	-4,1 (1,62)	-13,2 [-19,0;-7,5]; p = 1,443 x 10^{-5}
	Placebo	24/35 (68,6)	20,3 (11,62)	29,5 (15,38)	9,1 (2,37)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer der Subgruppe mit Wert nach 18 Monaten n/N (%)	Wert zur *Baseline* (MW ± SD)	Wert nach 18 Monaten (MW ± SD)	Ver-änderung des *LS-Mean* zur *Baseline* (SEM)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* [95 %-KI]; p-Wert
≥ 50	**Patisiran**	78/86 (90,7)	36,2 (11,88)	34,7 (12,49)	-1,3 (1,17)	-7,9 [-12,5, -3,3]; p = 8,314 x 10^{-4}
	Placebo	25/41 (61,0)	35,8 (9,28)	42,6 (11,08)	6,6 (1,98)	
Vorbehandlung mit Tafamidis						
Nein	**Patisiran**	91/101 (90,1)	29,8 (15,11)	25,8 (17,41)	-3,8 (1,26)	-13,2 [-17,8, -8,7]; p = 6,189 x 10^{-8}
	Placebo	35/49 (71,4)	29,3 (13,65)	37,5 (14,47)	9,5 (1,95)	
Ja	**Patisiran**	45/47 (95,7)	30,6 (14,27)	30,2 (14,57)	0,2 (1,56)	-4,2 [-10,1; 1,8]; p = 0,1661
	Placebo	14/27 (51,9)	27,5 (11,74)	32,9 (15,53)	4,4 (2,54)	
Norfolk QoL-DN - Funktionen der kleinen Nervenfasern[a,c]						
Genotyp-Klasse						
***Early onset* V30M[c]**	**Patisiran**	13/13 (100,00)	8,9 (3,97)	8,5 (3,89)	-0,2 (1,15)	-1,1 [-4,9; 2,8]; p = 0,5714
	Placebo	8/10 (80,0)	7,4 (3,84)	9,3 (5,04)	0,8 (1,43)	
Andere Muta-tionen[d]	**Patisiran**	45/135 (95,7)	5,6 (4,44)	5,9 (4,68)	0,4 (0,33)	-2,2 [-3,5; -0,9]; p = 7,545 x 10^{-4}
	Placebo	19/66 (70,4)	4,6 (4,06)	7,3 (4,82)	2,6 (0,55)	

Quelle: [5]

a: Die Werte zu *Baseline* sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen, die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur *Baseline* als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Behandlung-bei-Visite-Interaktion und Genotyp (V30M vs. nicht V30M als *fixed effects* [5].

b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert.

c: Das Alter beim Beginn der Symptomatik beträgt < 50 Jahre [5].

d: Inklusive *late onset* V30M [5].

KI: Konfidenzintervall; LS: *Last squares*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*; mNIS+7: Modifizierter NIS+7; MW: Mittelwert; NIS: Neuropathy Impairment *Score*; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* SEM: Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); V30M: Valin30Methionin

Norfolk QoL-DN Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern – NIS und Vorbehandlung mit Tafamidis

Anhand der Interaktionstests zur Analyse der Norfolk QoL-DN Subdomäne *Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern* ließen sich zwei Belege auf mögliche Effektmodifikation sowohl bezüglich des NIS [p = 0,0367] der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung als auch bezüglich der Tafamidis-Vorbehandlung [p = 0,0493] identifizieren (Tabelle 4-75). In beiden Fällen sind die Effekte gleichgerichtet und implizieren eine bessere Effektivität der Behandlung mit Patisiran gegenüber der Placebo-Therapie. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik des Wirkstoffes, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf den NIS der Tafamidis-Vorbehandlung auszugehen.

Norfolk QoL-DN Funktionen der kleinen Nervenfasern – Genotyp-Klasse

Der Interaktionstest zur Norfolk QoL-DN Subdomäne *Funktionen der kleinen Nervenfasern* ergab einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Genotyp-Klasse [p = 0,0316] (Tabelle 4-75). Die Ergebnisse hierzu implizieren, dass eine Behandlung mit Patisiran eine bessere Effektivität sowohl bei Studienteilnehmern mit *Early onset* V30M-Mutation sowie bei Studienteilnehmern mit anderen Mutationen des Transthyretins im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit Placebo aufweist. Die unterschiedliche Effektivität von Patisiran bezüglich des Subgruppenmerkmals ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik des Wirkstoffes, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes bezogen auf die Subdomäne *Funktion der kleinen Nervenfasern* des Norfolk QoL-DN durch den Genoptyp auszugehen.

4.3.1.3.2.3.2 Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS

Im Rahmen der Analysen zur Interaktion wurde kein Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran identifiziert. Es ist daher bezüglich des Endpunktes nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.4 Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

4.3.1.3.2.4.1 Belege für eine Effektmodifikation – Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Zum Endpunkt *Auftreten von unerwünschten Ereignissen* ergaben die Analysen insgesamt drei Belege für eine mögliche Effektmodifikation in Bezug auf das FAP-Stadium und den Genotyp der Studienteilnehmer. Die detaillierte Analyse hierzu ist der Tabelle 4-80 zu entnehmen.

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Auftreten von unerwünschten Ereignissen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungs -arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert RR[b,d] [95 % -KI], p-Wert ARD[d,e] [95 %-KI], p-Wert
Gesamtrate Studienteilnehmer mit UE[a]			
FAP-Stadium			
Stadium 1	**Patisiran**	66/67 (98,5)	3,771 [0,3303; 43,0621], p = 0,2853 1,041 [0,9589; 1,1309], p = 0,3354 0,039 [-0,0393; 0,1176]; p = 0,328
	Placebo	35/37 (94,6)	
Stadium ≥ 2	**Patisiran**	77/81 (95,1)	0,21 [0,01; 4,05]; p = 0,1546 0,95 [0,90; 1,00]; p = n. e. -0,05 [-0,10; -0,00]; p = n. e.
	Placebo	40/40 (100)	
Gesamtrate Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führten[a]			
Genotyp			
V30M	**Patisiran**	0/56 (0,0)	0,04 [0,00; 0,71]; p = 0,0012 0,05 [0,00; 0,82]; p = n. e. -0,05 [-0,10; -0,00]; p = n. e.
	Placebo	7/40 (17,5)	
Andere	**Patisiran**	7/92 (7,6)	0,679 [0,1865; 2,4745], p = 0,5578 0,704 [0,2189;2,2625], p = 0,5555 -0,032 [-0,1458; 0,0818]; p = 0,5812
	Placebo	4/37 (10,8)	
Gesamtrate Studienteilnehmer mit UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten[a]			
Genotyp			
V30M	**Patisiran**	0/56 (0,0)	0,06 [0,00; 1,06]; p = 0,0069 0,07 [0,00; 1,06]; p = n. e. -0,12 [-0,22; -0,01]; p = n. e.
	Placebo	5/40 (12,5)	
Andere	**Patisiran**	7/92 (7,6)	0,679 [0,1865; 2,4745], p = 0,5578 0,704 [0,2189;2,2625], p = 0,5555 -0,032 [-0,1458; 0,0818]; p = 0,5812
	Placebo	4/37 (10,8)	

Quelle: [5]

a: Für die binären Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Studienteilnehmer in den jeweiligen Subgruppen mit UE innerhalb des Beobachtungszeitraumes für jeden Studienarm auf Basis der *Safety*-Population berechnet und zwischen den Studienarmen stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M) analysiert.

b: Werte < 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran.

Merkmal der Subgruppe	Behandlungs -arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	OR[b,c] [95 %-KI], p-Wert RR[b,d] [95 % -KI], p-Wert ARD[d,e] [95 %-KI], p-Wert
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt. War die Anzahl der UE innerhalb der Subgruppe pro Behandlungsarm n = 0, wurde das OR anhand der EXACT-Methode von Agresti (1992) berechnet [5]. d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5]. e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI. FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Gesamtrate Studienteilnehmer mit UE – FAP-Stadium

Bezüglich der Analyse auf Interaktion konnte für die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE ein Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation durch das FAP-Stadium der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung identifiziert werden [p = 0,0358] (Tabelle 4-75). Dieser Effekt bezüglich des FAP-Stadiums impliziert eine bessere Effektivität der Behandlung mit Patisiran gegenüber der Placebo-Therapie bei Patienten in FAP-Stadium 1. Die unterschiedliche Effektivität von Patisiran bezüglich des Subgruppenmerkmals ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik des Wirkstoffes, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf UE durch das FAP-Stadium auszugehen.

Gesamtrate Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führten – Genotyp

Bezüglich der Analyse auf Interaktion konnte für die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten, ein Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation durch den Genotyp der Studienteilnehmer identifiziert werden [p = 0,0077] (Tabelle 4-75). Die Effekte in den Subgruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Effektivität bezüglich des Auftretens von UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch den Genotyp auszugehen.

Gesamtrate Studienteilnehmer mit UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten – Genotyp

Bezüglich der Analyse auf Interaktion konnte für die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Widerruf der Einwilligung führten, ein Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation durch den Genotyp der Studienteilnehmer identifiziert werden [p = 0,0207] (Tabelle 4-75). Die Effekte in den Subgruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Patisiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Effektivität bezüglich des Auftretens von UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik von Patisiran, noch durch die Pathophysiologie der hATTR-Amyloidose medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Patisiran durch den Genotyp auszugehen.

4.3.1.3.2.4.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden für die Endpunkte der APOLLO-Studie 400 Interaktionstests durchgeführt, bei denen in der APOLLO-Studie 27 Belege (6,75 %) für eine Effektmodifikation identifiziert wurden. Gemäß der Definition des p-Wertes der Interaktionsterme mit Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation ($p < 0,05$) führen im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg. Da insgesamt 6,75 % der durchgeführten und somit annähernd 5 % der Interaktionstests einen Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation ergaben, war schon anhand des zu erwartenden Anteils an falsch positiven Belegen davon auszugehen, dass die Endpunktergebnisse der APOLLO-Studie über die Subgruppen hinweg konsistent mit jenen der mITT-Population der Studie waren. Die Detaildarstellungen der Subgruppenanalysen mit Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation bestätigten diese Annahme.

Insgesamt betrachtet ließen die Subgruppenanalysen daher schließen, dass der therapeutische Effekt von Patisiran konsistent über alle untersuchten Subgruppen hinweg besteht. Daher ist nicht von einer Effektmodifikation von Patisiran in Bezug auf bestimmte Subgruppen der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet des Arzneimittels auszugehen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Patisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung, die durch die EU Kommission erteilt wurde, aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Daher ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Patisiran in der oben genannten Indikation im Vergleich zur Kontrolltherapie der pivotalen Zulassungsstudie ALN-TTR02-004 (APOLLO-Studie) gemäß § 35a SGB V zu bewerten.

Die APOLLO-Studie ist eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie. In der Studie waren erwachsene Patienten, die aufgrund einer Mutation im Transthyretin-Gen an einer durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene Polyneuropathie, eingeschlossen. In der Studie waren zudem Patienten eingeschlossen, die neben einer krankheitsbedingten Polyneuropathie eine kardiale Manifestation der Erkrankung aufwiesen. Die Studienteilnehmer wurden entweder dem Patisiran-Arm (Interventionsarm) oder dem Placebo-Arm (Kontrollarm) in einem Verhältnis von 2:1 zugeteilt. In beiden Armen war eine zusätzliche symptombezogene supportive Therapie erlaubt. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als *niedrig* eingestuft.

Im vorliegenden Nutzendossier von Patisiran werden die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* betrachtet.

Mortalität

In der APOLLO-Studie wurden Endpunkte zu dieser Nutzendimension in Form von dokumentierten Todesfällen im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* dargestellt.

Morbidität

Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 und des NIS+7

Die Ergebnisse der Gesamt-*Scores* des mNIS+7 und des NIS+7 zeigten, dass bezüglich der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung vorlag [mNIS+7 Gesamt-*Score – Hedges' g*: -1,71 (95 %-KI: -2,07; -1,34); NIS+7 Gesamt-*Score - Hedges' g*: -1,35 (95 %-KI: -1,69; -1,02)]. Hierbei implizierten die Veränderungen der beider Gesamt-*Scores*, dass die Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Placebo-Behandlung die Verschlechterung der polyneuropathischen Symptomatik effektiv aufhalten und mehrheitlich sogar verbessern konnte. Auch die Ergebnisse zu den mittleren Veränderungsdifferenzen der *Scores* der mNIS+7- und NIS+7-Einzelkomponenten beider Messinstrumente, die konsistent zu den Gesamt-*Scores* ebenfalls im negativen Wertebereich lagen, implizierten einen Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung. Bezüglich der patientenrelevanten sensomotorischen Symptome [3], welche beim mNIS+7 anhand der Einzeldomänen mNIS+7 *Weakness* [*Hedges' g*: -1,71 (95 %-KI: -2,07; -1,34)], mNIS+7 *Quantitive Sensory Testing* [*Hedges' g*: -1,16 (95 %-KI: -1,50; -0,82)] und mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5* [*Hedges' g*: -1,01 (95 %-KI: -1,34; -0,67)] als auch beim NIS+7 anhand des NIS+7 *Weakness* [*Hedges' g*: -1,18 (95 %-KI: -1,50; -0,85)] und NIS+7 *Sensation* [*Hedges' g*: -0,80 (95 %-KI: -1,11; -0,48)] abgebildet wurden, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung. Auch die Ergebnisse der mNIS+7 *Weakness*-Subdomänen *Lower Limbs* [*Hedges' g*: -1,13 (95 %-KI: -1,47; -0,78)] und *Upper Limbs/Cranial Nerves* [*Hedges' g*: -0,96 (95 %-KI: -1,29; -0,62)] zeigten einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie. Die Ergebnisse zugunsten von Patisiran gegenüber der Vergleichstherapie wurden durch verschiedene binäre Analysen unterstützt.

Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI

Anhand der Ergebnisse zu den Änderungsdifferenzen des mBMI konnte für die Studienteilnehmer des Patisiran-Arms ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber den Studienteilnehmern des Kontrollarms gezeigt werden [*Hedges' g*: 1,06 (95 %-KI: 0,72; 1,40)]. Durch die Veränderungen der LS-*Mean* zur *Baseline* [Patisiran: -3,7 Punktwerte (SEM: 9,57); Placebo: -119,4 Punktwerte (SEM: 14,51) wurde deutlich, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung der mBMI-Abnahme effektiv entgegenwirkt und sich der patientenrelevante Ernährungszustand der Studienteilnehmer somit stabilisieren konnte.

Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT

Durch die Ergebnisse des T10MWT, anhand derer die Veränderung der patientenrelevanten körperlichen Funktionalität bewertet wurde, zeigte sich ein signifikanter klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie [*Hedges' g*: 1,12 (95 %-KI: 0,78; 1,45)]. Durch die Veränderungen des LS-*Mean* nach 18 Monaten Behandlung [Patisiran: 0,077 m/s (SEM: 0,0242 m/s); Placebo: -0,235 m/s (SEM: 0,0358 m/s)] war ersichtlich, dass die Patisiran-Behandlung im Vergleich zur Kontrolltherapie der Abnahme der Gehgeschwindigkeit entgegenwirkte und somit die körperliche Funktionalität stabilisierte.

Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31

Anhand der Ergebnisse des COMPASS-31 Gesamt-*Scores*, welcher mithilfe eines von den Studienteilnehmern ausgefüllten Fragebogens ermittelt wurde, zeigte sich ein signifikanter und somit relevanter Effekt zugunsten der Patisiran-Therapie gegenüber der Placebo-basierten Kontrolltherapie. Die Analysen zu den Veränderungsdifferenzen der COMPASS-31-Einzelkomponenten-*Scores*, die konsistent zum Gesamt-Score durchgehend im negativen Wertebereich lagen, bekräftigten den Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung. Die Analyse zum *Score* der Einzelkomponente „Orthostatische Intoleranz" demonstrierte zudem bezüglich des patientenrelevanten Orthostase-Syndroms einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung [*Hedges' g*: -0,57 (95 %-KI: -0,89; -0,24)].

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes konnte anhand der Ergebnisse der EQ-5D VAS ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie gezeigt werden [*Hedges' g*: 0,53 (95 %-KI: 0,21; 0,85)]. Durch den LS-*Mean* nach 18 Monaten Studienmedikation wurde deutlich, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung den allgemeinen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer stabilisierte und teils auch verbesserte, was durch die zusätzlichen binären Analysen mit verschiedenen klinischen Relevanzschwellen (MCID von 7, 10 und 12 Punkten) unterstützt wurde.

Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung

Die Ergebnisse bezüglich des FAP-Stadiums der Studienteilnehmer nach 18 Monaten, anhand dessen gemäß objektiver Kriterien die Mobilität beurteilt wurde, zeigten, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die Mobilität der Studienteilnehmer durch Patisiran effektiv stabilisiert bzw. verbessert werden konnte [OR (95 %-KI) Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung: 5,0 (2,7; 9,3); $p = 9{,}498 \times 10^{-8}$]. Zusätzlich belegten die relativen Anteile an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung des FAP-Stadiums nach 18 Monaten [Patisiran-Arm 3,4 % vs. Kontrollarm 0 %] einen relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung bezüglich der Bewegungsfähigkeit gegenüber der Kontrolltherapie.

Veränderung der kardialen Symptomatik

Bezüglich der kardialen Symptomatik, die anhand der Veränderung der NT-proBNP-Serumkonzentration analysiert wurde, war ein signifikanter Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie zu beobachten [Verhältnis *Fold-Change* der geometrischen Mittelwerte Patisiran vs. Placebo: 0,47 (95 %-KI: 0,39; 0,56); $p = 7{,}314 \times 10^{-14}$]. Die Ergebnisse zeigten, dass die NT-proBNP-Serumkonzentration der Studienteilnehmer im Kontrollarm nach 18 Monaten Behandlung deutlich erhöht [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 1,91, (95 %-KI: 1,63; 2,23)], jedoch bei Studienteilnehmern nach Patisiran-Behandlung sogar niedriger war [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 0,90 (95 %-KI: 0,81; 0,99)]. Übereinstimmend hierzu zeigten die binären Analysen auf Basis der prognostisch relevanten NT-proBNP-Serumkonzentration von 3.000 ng/L ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Patisiran im Vergleich zur Behandlung des Kontrollarms.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens

Die Ergebnisse des Gesamt-*Scores* des Norfolk QoL-DN Fragebogens, anhand dessen in der APOLLO-Studie die verblindeten Studienteilnehmer selbst ihre für sie spürbaren Veränderungen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet haben, implizierten den Erhalt bzw. die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer nach 18 Monaten Patisiran-Behandlung, während die Studienteilnehmer des Kontrollarms eine relevante Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichteten. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war signifikant und klinisch relevant [*Hedges‘ g*:-1,05 (95 %-KI: -1,39; -0,70)] zugunsten der Patisiran-Behandlung, was durch die Ergebnisse der *Scores* der Norfolk QoL-DN-Einzelkomponenten, die konsistent zum Gesamt-*Score* im durchgehend negativen Änderungsbereich lagen, bekräftigt wurde. Bezüglich der *Score*-Veränderungen der Einzelkomponenten *Symptome* [*Hedges‘ g*: -0,60 (95 %-KI: -0,93; -0,26)], *Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern* [*Hedges‘ g*: -0,90 (95 %-KI: -1,24; -0,56)] sowie *Alltagsaktivitäten* [*Hedges‘ g*: -1,13 (95 %-KI: -1,48; -0,78)] konnte ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Patisiran gegenüber der Kontrollbehandlung gezeigt werden.

Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand der R-ODS

Bezüglich der Veränderung des Invaliditätsgrades konnte mittels der Ergebnisse des R-ODS Fragebogens für die Studienteilnehmer, die mit Patisiran behandelt wurden, ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber der Kontrolltherapie gezeigt werden [*Hedges‘ g*: 1,31 (95 %-KI: 0,97; 1,65)]. Die Veränderungen des LS-*Mean* zur *Baseline* [Patisiran: 0 Punktwerte (SEM: 0,59); Placebo: -8,9 Punktwerte (SEM:0,88)], die beim Kontrollarm eine relevante Verschlechterung darstellte, implizierte dabei, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung der Verschlechterung der Invalidität entgegenwirkte und diese daher effektiv stabilisiert werden konnte.

Nebenwirkungen

Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Bezüglich des Anteils der Patienten mit UE [96,6 % vs. 97,4 %], SUE [36,5% vs. 40,3 %] und UE, die zum Widerruf der Einwilligung in die Studie führten [4,7 % vs. 11,7 %], ergab sich basierend auf den Ergebnisse der Effektschätzer weder ein statistisch signifikanter Nachteil noch ein statistisch signifikanter Vorteil der Patisiran-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Therapie des Kontrollarms. Auch das Auftreten von UE, die zum Tod führten, war anhand der respektiven Effektschätzer zwischen den Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings konnte bezüglich des Risikos zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten [4,7 % vs. 14,3 %], anhand der Effektschätzer ein signifikanter Effekt zugunsten von Patisiran gegenüber der Kontrolltherapie gezeigt werden [OR (95 %-KI): 0,2979 (0,1105; 0,8030); p = 0,0167].

Zudem zeigte die Analyse der C-SSRS-Daten, dass die Behandlung mit Patisiran nicht zum vermehrten Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten als UE im Rahmen der Studienbehandlung führte.

Fazit der Endpunktergebnisse

Die Behandlung mit Patisiran zeigte in der APOLLO-Studie im Vergleich zur Kontrolltherapie eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Aufhaltens der Progredienz der Erkrankung und damit einhergehend bezüglich der Stabilisierung und oftmals sogar erreichten Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik. Es konnte für alle symptombezogenen Morbiditätsendpunkte ein Vorteil zugunsten der Behandlung mit Patisiran gegenüber der Placebo-Behandlung aufgezeigt werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der symptombezogenen Morbiditätsendpunkte konnte auch bezüglich der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie mit Placebo gezeigt werden.

Daher konnte insgesamt gezeigt werden, dass trotz des exponentiell fortschreitenden Charakters der hATTR-Amyloidose die krankheitsbedingte multifaktorielle Symptomatik und die daraus resultierenden Einschnitte der Lebensqualität der Patienten effektiv durch die Behandlung mit Patisiran stabilisiert und oftmals sogar verbessert werden konnten. Dies entspricht einer erheblichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bezüglich der Effektivität von Patisiran. Demgegenüber ergab sich anhand der Analysen zu den unerwünschten Ereignissen keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrolltherapie zu einem signifikanten Schaden in Bezug auf Nebenwirkungen führt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur***

Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Basierend auf dem OD-Status gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Patisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 durch die Zulassung, die durch die EU Kommission erteilt wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 des SGB V als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist laut VerfO des G-BA (5. Kapitel, Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) daher *per se* nicht notwendig, wurde aber der Vollständigkeit halber durchgeführt. Die Ergebnisse werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Patisiran wurde die randomisierte klinische Phase-III Zulassungsstudie ALN-TTR02-004 (APOLLO) herangezogen [7, 79, 80]. Es handelt sich hierbei um eine Studie der Evidenzstufe Ib. Die APOLLO-Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) bezogen auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft und bewertet. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Patisiran wurden die entsprechenden Studiendokumente [7, 79, 80] herangezogen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der pivotalen Studie sind im vorliegenden Modul 4A dargestellt. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice* (GCP) [7, 79]. Das Verzerrungspotenzial der APOLLO-Studie wird auf Studienebene als *niedrig* bewertet. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Patisiran wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* berücksichtigt. Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden keine Daten erhoben. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Patisiran wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [1]. Hierbei handelt es sich um eine seltene, rasch progrediente und lebensbedrohliche Erkrankung, bei der sich fehlgefaltetes Transthyretin-Protein in Geweben wie den peripheren Nerven, in Muskeln, im Gastrointestinaltrakt sowie im Herz ablagert, was schließlich zu sensomotorischen, autonomen, gastrointestinalen sowie kardiologischen Beschwerde führt [9, 58, 88]. Neben den für die hATTR-Amyloidosepatienten enorm belastenden Symptomen, insbesondere jene der krankheitsbedingten Polyneuropathie, geht die Erkrankung mit massiven Einschnitten in der Lebensqualität und der Autonomie der Patienten einher [65, 73, 89]. Der stark progrediente Erkrankungscharakter bedingt, dass die betroffenen Patienten in der Regel innerhalb von etwa drei bis fünf Jahren nach konkreter Diagnosestellung versterben [90-92]. Unter Berücksichtigung des schwerwiegenden und multifaktoriellen Krankheitsbildes sind die effektive Symptomkontrolle, der Erhalt der Lebensqualität sowie das Aufhalten der Progredienz der hATTR-Amyloidose, bestenfalls einhergehend mit einer Normalisierung der krankheitsbedingten Symptome bei gleichzeitig geringen therapieassoziierten Nebenwirkungen, priorisierte Ziele bei der medikamentösen Behandlung der erkrankten Patienten (siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers).

Systematische Informationen zur Erkrankung, zur Diagnostik und zur gezielten Behandlung der hATTR-Amyloidose sind aktuell immer noch sehr limitiert [55]. Dies wird auch daran deutlich, dass zurzeit wenige Leitlinien mit lediglich geringem Evidenzgrad zur Therapie der Erkrankung verfügbar sind [9, 56]. Priorität bei der Behandlung der Patienten hat gemäß der Leitlinie zur hATTR-Amyloidose von Ando *et al*. (2013) die Verbesserung der erheblich belastenden Krankheitssymptomatik [9]. Im Allgemeinen können aufgrund des exponentiell fortschreitenden und letzten Endes tödlichen Krankheitsverlaufes der hATTR-Amyloidose folgende Therapieziele definiert werden:

- das Aufhalten des Fortschreitens der Krankheitssymptome, insbesondere der polyneuropathischen Symptomverschlechterung
- die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Reduktion der Patienten belastenden Symptomatik
- der Erhalt der Eigenständigkeit und körperlichen Mobilität
- die Verbesserung der Lebensqualität
- die Reduktion der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen.

Es besteht daher in der Indikation ein enormer Bedarf an zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten, welche nicht nur einen symptomorientierten, sondern auch einen kausalen Therapieansatz darstellen. Lediglich kausale Therapieoptionen können ein effektives und langfristiges Aufhalten der krankheitsbedingten Symptomverschlechterung bzw. die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen. Dadurch können die Einschränkungen der Patienten im Alltagsleben eingedämmt bzw. aufgehoben werden. Als therapeutische Optionen zur Behandlung der Erkrankung stehen in Deutschland für bestimmte Patienten nur die Lebertransplantation sowie die Behandlung mit dem krankheitsmodifizierenden Arzneimittel Tafamidis Meglumin zur Verfügung [9, 93, 94]. Demnach hat die patientenindividuelle Versorgung der hATTR-Amyloidosepatienten zur Symptomlinderung oberste Behandlungspriorität [9, 55].

Derzeit ist in Deutschland keine medikamentöse Therapie zugelassen, die nachgewiesen diesen dargestellten Bedarf in der Indikation zufriedenstellend deckt (siehe Modul 3.2.2). Durch den spezifischen Wirkmechanismus von Patisiran, bei dem die Synthese des fehlgefalteten Transthyretins weitestgehend supprimiert wird [95], steht in Deutschland somit ein effektiv wirksames und nebenwirkungsarmes Arzneimittel zur kausalen Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zur Verfügung.

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und Rates vom 16.12.1999 handelt es sich bei Patisiran um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, der OD-Status des Arzneimittels in der EU für die Indikation hATTR-Amyloidose wurde am 03.05.2017 von der EMA anerkannt (EU/3/11/187) [96] und am 26.07.2018 bestätigt [8].

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Patisiran zur Behandlung von Erwachsenen mit hATTR-Amyloidose durch die Zulassung als belegt, weshalb lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran bewertet werden muss.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Patisiran wird auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie APOLLO, einer randomisierten klinischen Placebo-kontrollierten Phase III-Studie, bestimmt.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Patisiran erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*, die im vorliegenden Modul 4A anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert wurden. Dabei wurden folgende patientenrelevante Endpunkte analysiert und dargestellt:

- Mortalität
    - Endpunkte zu dieser Nutzendimension wurden nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* dargestellt
- Morbidität
    - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7
    - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7
    - Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI
    - Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT
    - Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31
    - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS
    - Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung
    - Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens
    - Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS
- Nebenwirkungen
    - Auftreten von UE
    - Auftreten von SUE
    - Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligungserklärung führten
    - Auftreten von UE, die zum Tod führten
    - Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Patisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-92 werden die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens für die patientenrelevanten Endpunkte bestimmt.

Die Subgruppenanalysen der analysierten patientenrelevanten Endpunkte zeigten, dass der Behandlungseffekt von Patisiran über die Subgruppen hinweg mit dem Behandlungseffekt in der Gesamtgruppe konsistent war. Es ist somit nicht von einem Subgruppen-spezifischen Behandlungseffekt von Patisiran auszugehen. Daher werden in der nachfolgenden Tabelle 4-92 lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht explizit erhoben, Todesfälle werden unter der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.		
Morbidität		
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7		
mNIS+7 **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -33,99 [-39,86; -28,13]; p = 9,26 x 10^{-24} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,71 [-2,07; -1,34]	Erheblicher Zusatznutzen
mNIS+7 *Weakness*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -17,87 [-22,32; -13,43]; 1,404 x 10^{-13} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,20 [-1,54; -0,85]	
mNIS+7 *Reflexes*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,08 [-2,00; -0,17]; p = 0,02074 Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -0,35 [-0,67; -0,02]	
mNIS+7 *Quantative Sensory Testing*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -13,05 [-16,33; -9,77]; p = 2,335 x 10^{-13} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,16 [-1,50; -0,82]	
mNIS+7 *Nerve Conduction Studies Σ5*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,04 [-1,35; -0,74]; p = 2,333 x 10^{-10} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -1,01 [-1,34;-0,67	
mNIS+7 Lageabhängiger Blutdruck	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -0,28 [-0,47; -0,10]; p = 3,394 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -0,45 [-0,78; -0,13]	
mNIS+7 *Weakness* - *Lower Limbs*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -9,32 [-11,76; -6,87]; p = 1,786 10^{-12} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -1,13 [-1,47; -0,78][a,b]	
mNIS+7 *Weakness* - *Upper Limbs/Cranial Nerves*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -8,41 [-11,01; -5,81]; p = 1,126 10^{-9} Standardisierte mittlere Differenz[a,b]: -0,96 [-1,29; -0,62]	

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7		
NIS+7 **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -24,14 [-29,30; -18,98]; p = $3{,}493 \times 10^{-17}$ Standardisierte mittlere Differenz[a]: -1,35 [-1,69, -1,02]	Erheblicher Zusatznutzen
NIS+7 *Weakness*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -17,63 [-21,95; -13,31]; p = $6{,}637\ 10^{-14}$ Standardisierte mittlere Differenz[a]: -1,18 [-1,50; -0,85]	
NIS+7 *Reflexes*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -1,21 [-2,09; -0,32]; p = $7{,}955 \times 10^{-3}$ Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,39 [-0,69; -0,08]	
NIS+7 *Sensation*	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -3,96 [-5,39; -2,53]; p = $1{,}277 \times 10^{-7}$ Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,80 [-1,11;-0,48]	
NIS+7 *Nerve Conduction Studies* Σ5	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,74 [-1,24; -0,25]; p = $3{,}604 \times 10^{-3}$ Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,43 [-0,74;-0,12]	
NIS+7 Vibrationsdetektionsschwelle	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,06 [-0,27; 0,15]; p = 0,5666 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,08 [-0,40; 0,23]	
NIS+7 Herzfrequenz bei tiefer Atmung	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,07 [-0,32; 0,19]; p = 0,5956 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,11 [-0,56; 0,33]	
Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 115,7 [82,4; 149,0]; p = $8{,}832 \times 10^{-11}$ Standardisierte mittlere Differenz[a]: 1,06 [0,72; 1,40]	Erheblicher Zusatznutzen
Veränderung der körperlichen Funktionalität anhand des T10MWT	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 0,311 [0,230; 0,393]; p = $1{,}875 \times 10^{-12}$ Standardisierte mittlere Differenz[a]: 1,12 [0,78; 1,45]	Erheblicher Zusatznutzen
Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31		
COMPASS-31 **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -7,53 [-11,89; -3,16]; p = 0,0008 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,51 [-0,83; -0,18]	Beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -5,58 [-8,51; -2,64]; p = 2,367 x 10^{-4} Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,56 [-0,88; -0,24]	
COMPASS-31 - Vasomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,40 [-0,86; 0,07]; p = 0,09386 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,25 [-0,57; 0,07]	
COMPASS-31 - Sekretomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,40 [-1,40; 0,59]; p = 0,4430 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,12 [-0,44; 0,20]	
COMPASS-31 - Gastrointestinale Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -1,03 [-2,11; -0,04]; p = 0,0450 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,28 [-0,60; 0,04]	
COMPASS-31 - Funktion der Blase	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,25 [-0,88; 0,38]; p = 0,4392 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,12 [-0,43; 0,20]	
COMPASS-31 - Pupillomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: -0,24 [-0,54; 0,06]; p = 0,1185 Standardisierte mittlere Differenz[a]: -0,23 [-0,55; 0,09]	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 9,5 [4,3; 14,8]; p = 0,0004 Standardisierte mittlere Differenz[a]: 0,53 [0,21;0,85]	Erheblicher Zusatznutzen
Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung		
Verbesserung vs. Stabilisierung/Verschlechterung des FAP-Stadiums	OR[f]: 5,941 [0,324.; 108,859]; p = 0,2406 RR[f]: 5,758. [0,323.; 102,794]; p = n. e. ARD[d,e]: 4,9 [-17,7; 27,6]; p = 0,6707	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung des FAP-Stadiums	OR[c]: 5,0 [2,7; 9,3]; p = 9,498 x 10^{-8} RR[d]: 1,8 [1,4; 2,4]; p = 9,303 x 10^{-6} ARD[d,e]: 35,8 [23,0;48,7]; p = 4,581 x 10^{-8}	
Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration	Verhältnis des adjustierten *Fold-Change* [Patisiran vs. Placebo]: 0,47 [0,39; 0,56]; p = 7,314 x 10^{-14}	Beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN		
Norfolk QoL-DN **Gesamt-*Score***	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -21,1 [-27,2; -15,0]; p = 1,103 x 10^{-10} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -1,05 [-1,39; -0,70][a,b]	Erheblicher Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN - Symptome	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -2,96 [-4,49; -1,42]; p = 1,933 x 10^{-4} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -0,60 [-0,93; -0,26][a,b]	
Norfolk QoL-DN - Physische Funktionen/ Funktionen der großen Nervenfasern	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -10,23 [-13,67; -6,39]; p = 1,93 x 10^{-8} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -0,90 [-1,24; -0,56][a,b]	
Norfolk QoL-DN - Funktionen der kleinen Nervenfasern	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,96 [-3,13; 0-0,79]; p = 1,103 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz[b]: -0,52 [-0,85; -0,18][a,b]	
Norfolk QoL-DN - Autonome Funktionen	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -1,12 [-1,79; -0,46]; p = 1,025 x 10^{-3} Standardisierte mittlere Differenz [a,b]: -0,52 [-0,85; -0,18]	
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a,b]: -4,71 [-5,97; -3,45]; p = 4,178 x 10^{-12} Standardisierte mittlere Differenz [a,b]: -1,13 [-1,48; -0,78]	
Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS	Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*[a]: 9,0 [7,0; 10,9]; p = 4,066 x 10^{-16} Standardisierte mittlere Differenz[a]: 1,31 [0,97; 1,65]	Erheblicher Zusatznutzen
Nebenwirkungen		
Auftreten von unerwünschten Ereignissen		
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE	OR[c]: 0,7627 [0,1445; 4,0251]; p = 0,7496 RR[d]: 0,9920 [0,9461; 1,0400]; p = 0,7387 ARD[d,e]: -0,008 [-0,054; 0,038]; p = 0,7389	Kein Schaden
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE	OR[c]: 0,8524 [0,4844; 1,5001]; p = 0,5798 RR[d]: 0,9063 [0,6417; 1,2800]; p = 0,5764 ARD[d,e]: -0,038 [-0,172; 0,096]; p = 0,5816	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten	OR[c]: 0,2979 [0,1105; 0,8030]; p = 0,0167 RR[d]: 0,3311 [0,1337; 0,8198]; p = 0,0169 ARD[d,e]: -0,096 [-0,181; -0,010]; p = 0,0281	

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	**Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Widerrufen der Einwilligung führten	OR[c]: 0,3751 [0,1345; 1,0459]; p = 0,0619 RR[d]: 0,4047 [0,1567; 1,0448]; p = 0,0616 ARD[d,e]: -0,070 [-0,149; 0,010]; p = 0,0862	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod führten[g]	OR[c]: 0,5875 [0,1903; 1,8134]; p = 0,3550 RR[d]: 0,6070 [0,2113; 1,7434]; p = 0,3537 ARD[d,e]: -0,031 [-0,100; 0,038]; p = 0,3840	

a: Die Werte zu Baseline sowie nach 18 Monaten sind Mittelwerte von zwei Untersuchungen die mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als sieben Tage hintereinander durchgeführt wurden. Die Berechnungen zu den Veränderungsdifferenzen erfolgten anhand des MMRM-Modells. Das Modell beinhaltete den Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Angaben zum Behandlungsarm, Studienvisite, Behandlung-bei-Visite-Interaktion, Genotyp (V30M vs. nicht V30M), Alter zu Beginn der Symptomatik (< 50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre), Region (Nordamerika, Westeuropa, restliche Regionen der Welt) und Vorbehandlung mit einem TTR-Stabilisator (ja vs. nein) als *fixed effects*. Die Berechnungen zu den standardisierten Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des *Hedges' g* [5-7].
b: Bei der Analyse der mNIS+7-Daten und der Norfolk QoL-DN-Daten wurde, im Gegensatz zu den anderen Analysen, bezüglich der *post*-Behandlung mit alternativen Therapien im Vergleich zur Studienmediaktion zensiert [5-7].
c: Die Berechnungen zum OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests, stratifiziert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
d: Die Berechnungen zum RR und zur ARD wurden anhand des *generalized linear*-Modells, adjustiert nach Genotyp (V30M vs. Nicht-V30M), durchgeführt [5].
e: RD < 0 = ARR; RD > 0 = ARI.
f: Die Berechnungen zum OR und zur RR wurden anhand der EXACT Option durchgeführt [5].
g: Insgesamt verstarben im Interventionsarm sieben von 148 Studienteilnehmern (4,1 %), im Kontrollarm verstarben sechs von 77 Studienteilnehmern (7,8 %).

ARD: Absolute Risikodifferenz (*Absolute Risk Difference*); ARI: Absoluter Risikoanstieg (*Absolute Risk Increase*); ARR: Absolute Risikoreduktion (*Absolute Risk Reduktion*); COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score-31*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale*; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); KI: Konfidenzintervall; mBMI: modifizierter *Body-Mass-Index*; mNIS: modifizierter NIS; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy;* NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference*; R-ODS: *Rash-Built Overall Disability Score;* T10MWT: *Timed 10-Meter Walk Test*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schweres UE

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der obenstehenden Tabelle 4-92 detailliert diskutiert und das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet.

Mortalität

Zu dieser Nutzendimension wurden in der APOLLO-Studie keine Endpunkte explizit erhoben. Eine Dokumentation von Todesfällen fand im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen statt.

Morbidität

Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik

Die krankheitsbedingten Ablagerungen der Amyloidfibrillen rufen in der Regel bei Patienten mit hATTR-Amyloidose eine rasch fortschreitende Polyneuropathie hervor, welche mit verschiedensten Beschwerdebildern wie sensomotorischen Symptomen einhergeht [9, 65, 95]. Die aus der polyneuropathischen Symptomatik resultierende weitumfassende Beeinträchtigung der Patienten ist ein maßgebliches Merkmal der hATTR-Amyloidose, weshalb das Aufhalten der symptomatischen Verschlechterung oberste Priorität bei der Behandlung hat.

Zur Untersuchung der durch die hATTR-Amyloidose verursachten polyneuropathischen Symptomatik stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, mit denen die Veränderung polyneuropathischer Symptome bewertet werden kann. Im Rahmen der APOLLO-Studie wurde als primärer Endpunkt die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik anhand des mNIS+7 (Gesamt-*Score*, *Scores* der Einzelkomponenten sowie der Sub-*Scores* des NIS-*Weakness*) erfasst und beurteilt. Der mNIS+7 ist ein auf Basis des NIS+7 weiterentwickeltes Instrument, mit dem gezielt die komplexe Symptomatik der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene Polyneuropathie bewertet wird [4, 20]. In vorherigen Studien wurde die polyneuropathische Symptomatik anhand des NIS+7, dem Ausgangsinstrument bei der Entwicklung des mNIS+7 [20], bewertet [10, 11, 29, 97]. Daher wurde in der APOLLO-Studie die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik zusätzlich anhand des NIS+7 und dessen Einzelkomponenten bewertet.

Die polyneuropathische Symptomatik konnte im Verlauf der APOLLO-Studie bei den Teilnehmern, die Patisiran erhielten, nicht nur effektiv stabilisiert, sondern sogar verbessert werden (Mittelwertsveränderung des mNIS+7 Gesamt-*Scores* um -6,03 Punkte). Dies wurde insbesondere im Vergleich zu den Studienteilnehmern im Kontrollarm deutlich, bei denen sich die Symptomatik erheblich verschlechtert hat (mittlere Veränderung des Gesamt-*Scores* um 27,96 Punkte). Der Unterschied zwischen beiden Studienarmen war nach 18 Monaten Studienmedikation nicht nur signifikant, sondern auf Basis der standardisierten Mittelwertsdifferenz auch klinisch relevant zugunsten von Patisiran [*Hedges' g*: -1,71 (95 %-KI: -2,07; -1,34)]. Anhand binärer Analysen der mNIS+7-Ergebnisse konnte zudem gezeigt werden, dass darüber hinaus die polyneuropathischen Symptome durch die Patisiran-Behandlung im Vergleich zu jener des Kontrollarms sogar mehrheitlich verbessert wurden [Veränderung des mNIS+7 Gesamt-Score < 0 Punkte: 56,1 % vs. 3,9 %]. Somit wurden durch die Behandlung mit Patisiran maßgebliche Behandlungsziele der hATTR-Amyloidose effektiv erreicht.

Die Ergebnisse bezüglich der Änderungsdifferenzen der mNIS+7 Einzelkomponenten (*Weakness, Reflexes, Quantative Sensory Testing, Nerve Conduction Studies, Postural Blood Pressure*) waren übereinstimmend mit jenen des Gesamt-*Scores*. Für alle Einzelkomponenten lag die mittlere Veränderungsdifferenz beider Studienarme zur *Baseline* signifikant im negativen Wertebereich, was im Vergleich zur Kontrolltherapie eine eindeutig bessere Wirksamkeit von Patisiran anzeigte.

Gemäß den Angaben des G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches zu Patisiran sind insbesondere die sensomotorischen Symptome der Polyneuropathie [3], welche wesentlich über die Einzelkomponenten *Weakness* (motorische Symptomatik und Muskelschwäche), *Nerve Conduction Studies Σ5* und *Quantative Sensory Testing* (sensorische Symptomatik) erfasst werden, patientenrelevant [20]. Des Weiteren kann anhand der mNIS+7 Einzeldomäne *Quantative Sensory Testing* der für die Patienten relevante Empfindungsverlust über die gesamten Körperoberfläche bewertet werden [20]. Die Ergebnisse der APOLLO-Studie zeigten, dass die Studienteilnehmer im Patisiran-Arm gegenüber jenen im Kontrollarm nicht nur einen signifikanten, sondern auch einen klinisch relevanten Vorteil bezüglich der Polyneuropathie-bedingten sensorischen Beschwerden anhand der Einzelkomponenten *Quantative Sensory Testing* [*Hedges' g*: -1,16 (95 %-KI: -1,50; -0,82)] und *Nerve Conduction Studies Σ5* [*Hedges' g*: -1,01 (95 %-KI: -1,34; -0,67)] aufwiesen. Dabei konnte insbesondere auf Basis der Ergebnisse der Einzeldomäne *Quantative Sensory Testing* belegt werden, dass durch die Patisiran-Behandlung die patientenrelevanten sensorischen Beschwerden nicht nur effektiv stabilisiert, sondern sogar verbessert werden konnten. Dies stellt unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung einen bedeutsamen therapeutischen Effekt der Patisiran-Behandlung dar.

Auch bezüglich der Polyneuropathie-bedingten motorischen bzw. muskulären Symptome, die anhand der *Weakness*-Einzelkomponente erfasst und bewertet wurden, wurde zwischen den Studienarmen ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Patisiran belegt [*Hedges' g*: -1,20 (95 %-KI: -1,54; -0,85)]. Verglichen mit der Behandlung im Kontrollarm wurde die Verschlechterung der patientenrelevanten motorisch-muskulären Symptome durch die Patisiran-Behandlung effektiv aufgehalten und somit klinisch bedeutsam stabilisiert.

Die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand der *Weakness*-Einzelkomponente war in der APOLLO-Studie ein präspezifizierter Endpunkt. Die *Weakness*-Subkomponente *Lower Limbs*, welche die polyneuropathische Symptomatik in den unteren Gliedmaßen widerspiegelt, wurde zuvor zur Bewertung der polyneuropathischen Symptomatik in der Indikation vom G-BA und IQWiG akzeptiert und als bewertungsrelevant angesehen [24, 69]. Auch die Ergebnisse zur Subdomäne *Lower Limbs* der *Weakness*-Einzelkomponente zeigten, dass die Symptome durch die Behandlung mit Patisiran im Vergleich zur Kontrolltherapie bedeutsam stabilisiert wurden. Dieser patientenrelevante Therapieeffekt war beim Vergleich beider Studienarme sowohl signifikant als auch klinisch relevant zum Vorteil der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: -1,13 (95 %-KI: -1,47; -0,78)]. Analog zeigte sich ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Patisiran-Behandlung bei der Analyse der *Weakness*-Subkomponente *Upper Limbs/Cranial Nervs* [*Hedges' g*: -0,96 (95 %-KI: -1,29; -0,62)].

Zusammenfassend waren die Ergebnisse der mNIS+7 Einzelkomponenten und der *Weakness*-Subkomponenten konsistent zu jenen des Gesamt-*Scores*. Dadurch konnte übereinstimmend und daher eindeutig belegt werden, dass die Behandlung mit Patisiran im Gegensatz zur Kontrolltherapie das rasche Fortschreiten der patientenrelevanten polyneuropathischen Symptomatik, insbesondere die sensomotorischen Symptome, effektiv aufhielt und die Symptome sogar relevant verbesserte. Dieser bedeutsame positive Behandlungseffekt von Patisiran wurde zudem durch die signifikanten Ergebnisse beider binärer Analysen des mNIS+7 Gesamt-*Scores* und der Einzel- bzw. Subkomponenten bekräftigt. Bestätigend zur Primäranalyse zeigten diese, dass durch die Behandlung mit Patisiran die Wahrscheinlichkeit, das Aufhalten der polyneuropathischen Symptomverschlechterung als primäres Therapieziel zu erreichen, signifikant höher ist [Responderanalyse auf Basis der Veränderung um 2 Punkte; OR in Bezug auf den mNIS+7 Gesamt-*Score* (95 %-KI): 23,0 (8,7; 60,4); $p = 3{,}274 \times 10^{-16}$]. Zusätzlich belegten die binären Ergebnisse, dass die Chance, die Symptome der Polyneuropathie zudem sogar zu verbessern, durch die Patisiran-Behandlung im Vergleich zur Behandlung des Kontrollarms signifikant höher ist [Responderanalyse auf Basis der Veränderung um 0 Punkte; OR in Bezug auf den mNIS+7 Gesamt-*Score* (95 %-KI): 39,9 (11,0; 144,4); $p = 1{,}823 \times 10^{-15}$]. In Konsistenz zu den Gesamt-*Score* Ergebnissen zeigte sich dieser Behandlungseffekt anhand der binären Analysen auch für alle Einzelkomponenten des mNIS+7 und für die *Weakness*-Subkomponenten.

Die polyneuropathische Symptomatik wurde zusätzlich anhand des Gesamt-*Scores* des NIS+7 sowie dessen Einzelkomponenten gemessen, da der NIS+7 wie zuvor erwähnt in verschiedensten Studien in der Indikation verwendet und als adäquates Instrument erachtet wurde [10, 11, 29]. Die Ergebnisse des NIS+7 und dessen Einzelkomponenten sind konsistent zu jenen des mNIS+7. Beim Vergleich mit der Kontrolltherapie bekräftigen die Ergebnisse des NIS-7 Gesamt-*Scores* den signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekt zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges‘ g*: -1,35 (95 %-KI: -1,69; -1,02)]. Dies gilt insbesondere auch bezüglich der patientenrelevanten sensomotorischen Symptomatik [3], welche beim NIS+7 anhand der Einzelkomponenten NIS-*Sensation* [*Hedges‘ g*: -0,80 (95 %-KI: -1,11; -0,48)] und NIS-*Weakness* [*Hedges‘ g*: -1,18 (95 %-KI: -1,50; -0,85)] bewertet wurde. Die Ergebnisse dieser Einzelkomponenten belegten eindeutig den signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie.

Unabhängig von der Erstellung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Patisiran wurde ein indirekter Vergleich der APOLLO-Studienergebnisse mit jenen der Studie Fx-005 [11] des Tetramer-Stabilisators Tafamidis durchgeführt [98]. Tafamidis ist in Deutschland „*zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie in FAP-Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern*“ zugelassen [93]. Damit liegt eine partielle Überschneidung des Anwendungsgebietes von Patisiran mit jenem von Tafamidis vor [1]. Daher wurde auf Basis der APOLLO-Studiendaten und jener der Studie Fx-005 ein indirekter Vergleich der Effektivitätsergebnisse beider Studien durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich wurden die *Lower Limbs*-Daten des NIS-*Weakness* der Tafamidis-Studie Fx-005 mit jenen der APOLLO-Studie über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo + BSC analysiert. Anhand der Ergebnisse zum Endpunkt NIS-*Weakness Lower Limbs* wurde maßgeblich der Zusatznutzen des Arzneimittels vom G-BA abgeleitet (Beschluss vom 07.06.2012) [24, 68]. Die Ergebnisse der NIS-*Weakness Lower Limbs*-Daten des indirekten Vergleiches zeigten bezüglich der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik einen Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Tafamidis-Behandlung [98]. Dabei zeigte sich anhand der LS-*Mean* Veränderungsdifferenz der *Lower Limbs-Scores* aller Studienteilnehmer in FAP-Stadium 1 ein relevanter Unterschied zwischen dem Patisiran- und Tafamidis-Behandlungseffekt nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* zugunsten von Patisiran [mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* (95 %-KI): -6,06 (-10,63; -1,49)]. Es wurden ebenfalls korrespondierende Responderanalysen der *Lower Limbs*-Daten, basierend auf einer Änderungssensitivität um 2 Punkte [Veränderung < 2 Punkte (Responder) vs. Veränderung ≥ 2 Punkte (Non-Responder)], durchgeführt. Diese ergaben, dass die Wahrscheinlichkeit einer Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik durch die Behandlung mit Patisiran relevant höher ist als bei Behandlung mit Tafamidis [OR (95 %-KI): 2,68 (0,73; 9,81)]. Zusammenfassend bekräftigen demnach auch die Ergebnisse des indirekten Vergleiches die hohe Behandlungseffektivität von Patisiran in Bezug auf die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik.

Insgesamt betrachtet konnte für den Endpunkt ***polyneuropathische Symptomatik***, primär anhand des mNIS+7, aber auch anhand des NIS+7 erfasst, eine ***nachhaltige*** und gegenüber der Vergleichstherapie ***bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens*** erzielt werden. Dabei wurde ***durch die Behandlung mit Patisiran das Fortschreiten der polyneuropathischen Symptomatik aufgehalten und die Symptome wurden überwiegend sogar verbessert.*** Hierdurch lässt sich für beide Morbiditätsendpunkte ein ***erheblicher Zusatznutzen*** ableiten.

Veränderung des Ernährungszustandes

Bedingt durch die hATTR-Amyloidose leiden die betroffenen Patienten häufig unter starken gastrointestinalen Störungen, die bei Fortschreiten der Erkrankung mit Mangel- und Unterernährung einhergehen [27, 28]. Dies spiegelt sich auch in der Studienpopulation der APOLLO-Studie wider. Mit 67,3 kg im Patisiran- und 67,5 kg im Placebo-Arm lag das Durchschnittsgewicht der Studienteilnehmer bei Studieneinschluss deutlich unter dem deutschen Durchschnittsgewicht von 76,3 kg [7, 99]. Der Einfluss der Prüfintervention auf die ungewollte und somit patientenrelevante Unterernährung der hATTR-Amyloidosepatienten wurde in der Studie anhand der Veränderung des mBMI der Studienteilnehmer nach 18-monatiger Studienmedikation im Vergleich zur *Baseline* gemessen. Die Ergebnisse der Studiendaten zeigten dabei, dass der Ernährungszustand der Studienteilnehmer durch die Patisiran-Therapie effektiv stabilisiert wurde [Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline*: -3,7 Punktwerte], sich hingegen bei den Patienten im Kontrollarm [Veränderung des LS-*Mean* zur *Baseline*: -119,4 Punktwerte] signifikant verschlechtert hat [mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline*: 115,7 Punktwerte; (95 %-KI: 82,4; 149,0; p < 0,0001)].

Diese vergleichenden Ergebnisse legten damit dar, dass im Gegensatz zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung der Abnahme des mBMI effektiv entgegenwirkte und so der Ernährungszustand der Studienteilnehmer insgesamt stabilisiert wurde. Der Unterschied des Behandlungseffektes war zwischen den Studienarmen klinisch relevant zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges' g*: 1,06 (95 %-KI: 0,72; 1,40)]. Daher konnte auch anhand der Veränderung des mBMI in Bezug auf den Ernährungszustand, der sich als Symptom der hATTR-Amyloidose durch Fortschreiten der Erkrankung üblicherweise stetig verschlechtert, gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Patisiran die symptomatische Erkrankungsprogredienz als maßgebliches Therapieziel effektiv aufhalten kann.

Der bereits erwähnte und zuvor herangezogene indirekte Vergleich der Studienergebnisse von Tafamidis mit jenen von Patisiran implizierte auch beim Vergleich der mBMI-Daten einen Vorteil zugunsten von Patisiran [98]. Dabei zeigte der indirekte Vergleich anhand der LS-*Mean* Veränderungsdifferenz des mBMI der Studienteilnehmer in FAP-Stadium 1 einen relevanten Unterschied zwischen dem Patisiran- und dem Tafamidis-Behandlungseffekt nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* zugunsten von Patisiran [Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline* (95 %-KI): 47,40 (-7,70; 102,50)]. Somit bekräftigen auch die Ergebnisse des indirekten Vergleiches die Effektivität von Patisiran bezüglich des Endpunktes.

Zusammenfassend wurde bezüglich der ***Veränderung des Ernährungszustandes***, gemessen anhand des mBMI, eine ***nachhaltige*** und gegenüber der Vergleichstherapie ***bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Behandlung mit Patisiran*** erzielt, da die Patisiran-Behandlung effektiv den ***Ernährungszustand stabilisierte***. Bezüglich dieses patientenrelevanten Endpunktes der Nutzendimension Morbidität lässt sich ein ***erheblicher Zusatznutzen*** für Patisiran ableiten.

Veränderung der körperlichen Funktionalität

Aufgrund der fortschreitenden polyneuropathischen Symptomatik sind die betroffenen Patienten oftmals in ihrer körperlichen Funktionalität zunehmend und stark eingeschränkt, was sich beispielsweise durch Gehstörungen und/oder Bewegungseinschränkungen (siehe auch den Abschnitt „*Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung*“) äußert. Dies zeigt sich unter anderem durch häufiges Stürzen der Patienten, wodurch die Patienten zumeist massive Probleme in ihrer Fortbewegung aufweisen. Je nach Ausprägung der körperlichen Funktionsstörungen sind die Patienten hierdurch auch in ihrer Alltagsaktivität und ihrer Autonomie beeinträchtigt. Daher führt der Verlust der körperlichen Funktionalität, der mit dem Fortschreiten der krankheitsbedingten Polyneuropathie einher geht, bei hATTR-Amyloidosepatienten zur Verringerung der Mobilität und der Eigenständigkeit, welche daher durch die Behandlung best- und längstmöglichst erhalten bleiben sollen. In der APOLLO-Studie wurde die körperliche Funktionalität durch den T10MWT und damit anhand der Gehgeschwindigkeit der Studienteilnehmer gemessen.

Die mittlere Gehgeschwindigkeitsveränderung betrug in der APOLLO-Studie bei den Studienteilnehmern nach 18-monatiger Patisiran-Behandlung 0,077 m/s, was einer leichten Erhöhung der Gehgeschwindigkeit und somit einer geringfügigen Verbesserung der körperlichen Funktionalität im Vergleich zu Therapiebeginn entspricht. Bei Studienteilnehmern im Kontrollarm nahm hingegen die Gehgeschwindigkeit ab [-0,235 m/s], was eine Verschlechterung der körperlichen Funktionalität anzeigt. Insgesamt konnte ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlung mit Patisiran beobachtet werden [*Hedges' g*: 1,12 (95 %-KI: 0,78; 1,45)]. Wenn die hATTR-Amyloidose lediglich symptomorientiert und nicht kausal behandelt wird, führt das kontinuierliche Fortschreiten dieser fatalen Erkrankung letzten Endes zur vollständigen Immobilität der eingangs mobilen Patienten, sodass diese letzlich entweder Rollstuhl-gebunden oder bettlägerig sind [9, 56]. Unter Berücksichtigung dieses patientenrelevanten Krankheitsaspektes impliziert der Unterschied des Behandlungseffektes zwischen dem Studienarmen, dass die Patisiran-Behandlung das Fortschreiten der Beeinträchtigung der körperlichen Funktionalität effektiv aufhält und die Gehgeschwindigkeit sogar verbessert. Durch die Stabilisierung der körperlichen Funktionalität lag die Gehgeschwindigkeit bei den Studienteilnehmern im Patisiran-Arm bei 0,85 m/s. Dies entspricht einer Gehgeschwindigkeit, die benötigt wird, um die Unabhängigkeit der Patienten bei der Selbstversorgung zu erhalten ($\geq$ 0,7 m/s) und um weiterhin an sozialen Alltagsaktivitäten („*Community ambulation*") teilzunehmen, was zum Erhalt der Lebensqualität der Patienten beiträgt [42]. Binäre Analysen der T10MWT-Ergebnisse zeigten, dass sich die Gehgeschwindigkeit bei Studienteilnehmern im Patisiran-Arm im Gegensatz zu jenen im Kontrollarm nach 18 Monaten Studienmedikation mehrheitlich sogar verbessert hat [Veränderung von > 0 (Geschwindigkeits-)Punkten: 52,7 % vs. 13,0 %; OR (95 %-KI): 9,3 (4,2; 20,5)] [7]. Zusammenfassend zeigten die Studiendaten eindeutig, dass die mit dem körperlichen Funktionalitätsverlust einhergehende Gehgeschwindigkeit der Studienteilnehmer durch die Patisiran-Behandlung nicht nur effektiv stabilisiert, sondern sogar verbessert wurde. Somit kann die Behandlung mit Patisiran maßgeblich dazu beitragen, die Eigenständigkeit sowie die körperliche Mobilität der Studienteilnehmer bedeutsam zu stabilisieren und sogar zu verbessern, was primären Behandlungszielen der Indikation entspricht.

Insgesamt wurde in Hinblick auf die ***Veränderung der körperlichen Funktionalität***, gemessen anhand des T10MWT, eine ***nachhaltige*** und durch die Vergleichstherapie ***bisher nicht erreichte große Verbesserung durch die Behandlung mit Patisiran*** erzielt. Für diesen patientenrelevanten Endpunkt lässt sich somit ein ***erheblicher Zusatznutzen*** für Patisiran ableiten.

Veränderung der autonomen Funktionalität

Durch die Polyneuropathie leiden die hATTR-Amyloidosepatienten an Symptomen der orthostatischen Intoleranz oder der gastrointestinalen/urologischen Dysfunktion. Diese Beeinträchtigungen sind auf die krankheitsbedingte autonome Dysfunktionalität zurückzuführen [100]. Die autonomen Symptome sind für die hATTR-Amyloidosepatienten massiv belastend und daher von großer Bedeutung. Die Patientenrelevanz der autonomen Funktionalität ist vom G-BA in der Indikation von Patisiran anerkannt [3]. In der APOLLO-Studie wurde der Einfluss der Studienmedikation auf die Veränderung der autonomen Funktion und der damit einhergehenden Symptome anhand der Ergebnisse des COMPASS-31 Fragebogens bewertet. Durch diesen haben die verblindeten Studienteilnehmer selbst die für sie relevanten Änderungen ihrer autonomen Funktionen bewertet. Der COMPASS-31 Fragebogen wurde zuvor vom G-BA als valides Messinstrument erachtet [3]. Beim Vergleich der Ergebnisse beider Studienarme lagen die mittleren Veränderungsdifferenzen des Gesamt-*Scores* und der *Scores* der Einzelkomponenten durchgehend im negativen Wertebereich. Dies implizierte somit, dass durch die Patisiran-Behandlung das rapide Fortschreiten der autonomen Symptome effektiver aufgehalten wurde als durch die Kontrolltherapie. Insbesondere die gastrointestinale Funktionalität, aber auch das Orthostase-Syndrom werden vom G-BA in der Indikation als patientenrelevant betrachtet [3]. Diese Symptome wurden anhand der COMPASS-31-Einzelkomponenten „*gastrointestinale Funktion*“ und „*Orthostatische Intoleranz*“ abgebildet. Beim Vergleich beider Studienarme konnte anhand der mittleren Veränderungsdifferenz zur *Baseline* ein signifikanter Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie bezüglich der Einzelkomponente orthostatische Intoleranz [mittlere Veränderungsdifferenz -5,58 (95 %-KI: -8,51; -2,64); $p < 0,001$] gezeigt werden. Dieser Unterschied war bezüglich der Einzelkomponente „*Orthostatische Intoleranz*“ zudem klinisch relevant zugunsten der Patisiran-Behandlung [*Hedges‘ g*: -0,56 (95 %-KI: -0,88; -0,24)]. Dabei konnte durch die Patisiran-Behandlung das Orthostase-Syndrom nicht nur stabilisiert, sondern sogar gelindert und somit verbessert werden.

Zusammenfassend zeigte sich auch anhand der Veränderung der autonomen Symptome, dass die krankheitsbedingte Verschlechterung der patientenrelevanten autonomen Symptomatik durch die Behandlung mit Patisiran bedeutsam sowie effektiv aufgehalten und in Bezug auf das Orthostase-Syndrom sogar verbessert wurde.

Insgesamt konnte somit eine ***effektive Stabilisierung der autonomen Funktionalität durch die Behandlung mit Patisiran*** erreicht werden. Dies entspricht gegenüber der Vergleichstherapie einer ***bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens***. Daher lässt sich für diesen patientenrelevanten Endpunkt ein ***beträchtlicher Zusatznutzen*** zugunsten der Patisiran-Behandlung ableiten. Insbesondere konnte für das ***patientenrelevante Orthostase-Syndrom*** eine ***bisher nicht erreichte große Verbesserung*** durch die Behandlung mit Patisiran gegenüber der Vergleichstherapie belegt werden, was diesbezüglich einem ***erheblichen Zusatznutzen der Patisiran-Behandlung*** entspricht.

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Durch die krankheitsbedingte Symptomatik ist der allgemeine Gesundheitszustand der hATTR-Amyloidosepatienten in der Regel massiv beeinträchtigt. In der APOLLO-Studie wurde die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die EQ-5D VAS von den Patienten selbst bewertet. Das bedeutet, dass die verblindeten Patienten selbst die für sie wahrnehmbaren und somit die für sie relevanten Veränderungen ihres allgemeinen Gesundheitszustandes berichtet haben. Zu Beginn der APOLLO-Studie wiesen die Studienteilnehmer beider Studienarme (Patisiran vs. Placebo) einen vergleichbaren Gesundheitszustand auf [55,7 Punkte vs. 54,6 Punkte]. Nach 18-monatiger Behandlung zeigte sich jedoch bei den Studienteilnehmern des Patisiran-Arms im Vergleich zu jenen des Kontrollarms eine leichte Verbesserung des Gesundheitszustandes [mittlere Veränderung: 2,4 Punkte vs. -7,1 Punkte]. Somit zeigte sich zwischen den Studienarmen eine signifikante mittlere Veränderungsdifferenz von 9,5 Punkten [95 %-KI:4,3; -14,8; $p < 0,001$] zugunsten der Patisiran-Behandlung. Der Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie wird dadurch bekräftigt, dass die standardisierte mittlere Differenz einen klinisch relevanten Behandlungseffekt zugunsten von Patisiran belegte [*Hedges' g*: 0,53 (95 %-KI: 0,21; 0,85)]. Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass im Gegensatz zur Kontrollbehandlung trotz des rapid fortschreitenden Krankheitsverlaufes der allgemeine Gesundheitszustand durch die Behandlung mit Patisiran effektiv stabilisiert werden konnte. Der im Vergleich zur Kontrolltherapie positive Behandlungseffekt von Patisiran wurde zudem durch die binären Sensitivitätsanalysen des Endpunktes anhand der MCID von 7, 10 und 12 Punkten bekräftigt. Diese ergaben, unabhängig von der Höhe des *Response*-Schwellenwertes, dass die Chance, durch die Behandlung mit Patisiran eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu erreichen, etwa dreimal höher war als durch die Behandlung im Kontrollarm [OR (95 %-KI), p-Wert: ≥ 7 Punkte = 2,8 (1,3; 6,0), $p = 4,48 \times 10^{-3}$; ≥ 10 Punkte = 2,8 (1,3; 6,0), $p = 4,484 \times 10^{-3}$; ≥ 12 Punkte = 3,0 (1,1; 8,3), $p = 2,222^{-2}$]. Entsprechend konnte somit belegt werden, dass entgegen des progredienten Charakters der Erkrankung die Behandlung mit Patisiran wesentlich dazu führte, den patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer nicht nur effektiv zu erhalten, sondern diesen sogar maßbeglich zu verbessern.

Zusammengefasst lässt sich somit festhalten, dass durch die Behandlung mit Patisiran der Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer effektiv stabilisiert bzw. sogar signifikant verbessert werden konnte. Dies entspricht einer ***nachhaltigen*** und gegenüber der Vergleichstherapie bisher ***nicht erreichten großen Verbesserung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitsstatus***. Dadurch kann ein ***erheblicher Zusatznutzen*** bezüglich dieses Endpunktes zugunsten der Patisiran-Behandlung abgeleitet werden.

Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer

Die Mobilitätseinschränkung aufgrund der krankheitsbedingten Polyneuropathie wird durch die Einteilung der hATTR-Amyloidosepatienten in die FAP-Stadien deutlich. Die Einteilung in die FAP-Stadien erfolgt objektiv anhand der eigenen Bewegungsfähigkeit der betroffenen Patienten, je nachdem, ob sie ohne Gehhilfen (Stadium 1) oder nur noch mit Gehhilfen gehen können (Stadium 2) oder gar nicht mehr in der Lage sind, sich eigenständig fortzubewegen (Stadium 3). Somit impliziert eine Einteilung in höhere FAP-Stadien eine stärkere patientenrelevante Mobilitätseinschränkung und folglich auch eine schwerere krankheitsbedingte polyneuropathische Symptomatik.

Zu Beginn der APOLLO-Studie war der Anteil von Studienteilnehmern in den verschiedenen FAP-Stadien zwischen den Studienarmen ähnlich verteilt (

Tabelle 4-14). Jedoch zeigte sich nach 18 Monaten Studienbehandlung, dass sich signifikant mehr Patisiran-behandelte Studienteilnehmer noch im selben bzw. sogar in einem geringeren FAP-Stadium befanden als die Studienteilnehmer im Kontrollarm (Abbildung 4-3). Es wurde anhand binärer Analysen gezeigt, dass bei Behandlung mit Patisiran im Gegensatz zur Kontrolltherapie die Chance höher war, dass die Mobilität der Studienteilnehmer effektiv stabilisiert bzw. sogar verbessert wurde [OR (95 %-KI) Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung: 5,0 (2,7; 9,3); $p = 9{,}498 \times 10^{-8}$]. Besonders hervorzuheben ist, dass insgesamt fünf Studienteilnehmer [3,4 %] nach der Patisiran-Behandlung ihre Mobilität derart verbessern konnten, dass sie nach 18 Monaten in ein niedrigeres FAP-Stadium gestuft wurden. Da sich keiner der Studienteilnehmer des Patisiran-Arms zu *Baseline* in FAP-Stadium 3 befand (Tabelle 4-48), konnte es sich hierbei nur um einen Wechsel von FAP-Stadium 2 (Fortbewegung der Studienteilnehmer nur mit Gehhilfen möglich) ins FAP-Stadium 1 (Fortbewegung ohne sonstige Gehhilfen) handeln. Das bedeutet, dass diese Studienteilnehmer nach vorheriger Abhängigkeit von Gehhilfen zur Bewegung wieder eigenständig gehen konnten (von FAP-Stadium 2 auf FAP-Stadium 1). Diese Studienteilnehmer haben somit eine erhebliche Verbesserung ihrer Mobilität nach der 18-monatigen Patisiran-Behandlung erfahren. Im Kontrollarm wies nach 18 Monaten kein Studienteilnehmer eine derartig eindeutige und bedeutsame Verbesserung der eigenen Mobilität auf. Der Erhalt und insbesondere die maßgebliche Verbesserung der eigenen Mobilität sind von enormer Relevanz für die Patienten, was sich daher auch in den Behandlungszielen widerspiegelt. Daher wurde zusammenfassend belegt, dass in Hinblick auf die Patientenmobilität die Behandlung mit Patisiran von bedeutsamem therapeutischem Nutzen für die Patienten ist.

In der Gesamtschau zeigte sich, dass durch die Behandlung mit Patisiran die ***eigene Mobilität der Patienten effektiv stabilisiert und teils sogar verbessert*** wurde. Dies spiegelt eine ***nachhaltige*** und gegenüber der Vergleichstherapie bisher ***nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens*** durch die Behandlung mit ***Patisiran*** wider. Daher kann ein ***erheblicher Zusatznutzen*** bezüglich dieses Endpunktes zugunsten von Patisiran abgeleitet werden kann.

Veränderung der kardialen Symptomatik

Die kardiale Symptomatik und die daraus resultierende Kardiomyopathie, hervorgerufen durch die kardiale Manifestation der hATTR-Amyloidose, gehören zu den Haupttodesursachen der erkrankten Patienten [46, 57, 58]. Da die kardiale Manifestation und die dadurch bedingte kardiale Symptomatik die Prognose der Erkrankung negativ beeinflusst, ist die Überwachung der kardialen Symptomatik von hoher Relevanz für die Patienten [9, 56, 57]. In der APOLLO-Studie wurde die kardiale Symptomatik u. a. anhand der Veränderung der NT-proBNP-Serumkonzentration untersucht. Dabei war ein signifikanter Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie zu beobachten [Verhältnis *Fold-Change* der geometrischen Mittelwerte Patisiran vs. Placebo: 0,47 (95 %-KI: 0,39; 0,56); $p = 7{,}314 \times 10^{-14}$]. Die Ergebnisse zeigten, dass die NT-proBNP-Serumkonzentration der Studienteilnehmer im Kontrollarm nach 18 Monaten Behandlung deutlich erhöht war [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 1,91, (95 %-KI: 1,63; 2,23)], jedoch bei Studienteilnehmern nach Patisiran-Behandlung sogar gesenkt werden konnte [*Fold-Change* des geometrischen Mittelwertes: 0,90 (95 %-KI: 0,81; 0,99)]. Die Ergebnisse zur Änderung der NT-proBNP-Serumkonzentration belegten somit, dass im Gegensatz zur Kontrolltherapie die Patisiran-Behandlung die Verschlechterung der kardialen Symptomatik effektiv aufhalten und die Symptome sogar lindern konnte.

Einen hohen prognostischen Stellenwert in der Indikation hATTR-Amyloidose hat die Überschreitung der NT-proBNP-Serumkonzentration von 3.000 ng/L, da diese mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [60, 64]. Unter Berücksichtigung dieser prognostisch bedeutsamen Relevanzschwelle wurden binäre Sensitivitätsanalysen zur Veränderung des NT-proBNP-Serumspiegels durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse zu überprüfen. Dabei konnte belegt werden, dass trotz der exponentiellen Krankheitsprogredienz die Chance, keine prognostisch relevante Verschlechterung der kardialen Symptomatik zu erfahren, bei Studienteilnehmern des Patisiran-Arms deutlich höher war als bei jenen des Kontrollarms [OR (95 %-KI) keine prognostisch relevante Verschlechterung vs. prognostisch relevante Verschlechterung: 9,0 (3,8; 21,5); $p = 4{,}117 \times 10^{-8}$]. Zusätzlich ließ sich der Vorteil der Patisiran-Behandlung auch bei der Analyse der Studienteilnehmer mit anfänglich ungünstiger NT-proBNP-Serumkonzentration (≥ 3.000 ng/L) aufzeigen: Nur im Patisiran-Arm wurden Studienteilnehmer berichtet, deren anfängliche prognostisch ungünstige NT-proBNP-Serumkonzentration nach 18 Monaten Behandlung unter den Schwellenwert von 3.000 ng/L gefallen war [22,2 % vs. 0 %]. Dies ist als prognostisch relevante Verbesserung der kardialen Symptomatik durch die Patisiran-Behandlung zu interpretieren. Somit wurde zusammenfassend belegt, dass die Patisiran-Behandlung der Verschlechterung der prognostisch ungünstigen kardialen Krankheitssymptomatik effektiv entgegengewirkt und somit das Behandlungsziel bezüglich des Aufhaltens der kardialen Symptomverschlechterung durch Patisiran eindeutig erfüllt werden konnte.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass ***durch die Patisiran-Behandlung die kardiale Symptomatik effektiv stabilisiert und sogar verbessert*** werden konnte, was gegenüber der Vergleichstherapie einer ***bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens*** entsprach. Deshalb kann ein ***beträchtlicher Zusatznutzen*** zugunsten von Patisiran bezüglich dieses Morbiditätsendpunktes abgeleitet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Das Aufhalten der Krankheitsprogredienz und daraus resultierend der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität, einhergehend mit dem Erhalt der Autonomie durch die Fähigkeit zur Ausführung von alltäglichen Aktivitäten, sind wichtige Therapieziele bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose.

In der APOLLO-Studie haben die verblindeten Studienteilnehmer selbst die für sie relevanten Änderungen ihrer Lebensqualität, insbesondere bezüglich ihrer Symptomatik und ihrer empfundenen Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens bewertet. Die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrug nach 18 Monaten im Vergleich zur *Baseline* bei Studienteilnehmern des Patisiran-Arms -6,7 Punkte. Dies implizierte eine Stabilisierung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies entsprach somit dem Therapieziel in der Indikation bezüglich der Lebensqualität. Verglichen hierzu lag bei den Studienteilnehmern des Kontrollarms die mittlere Veränderung des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Scores* bei 14,4 Punkten, was einer eindeutigen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 18 Monaten entsprach. Beim Vergleich beider Studienarme ergab sich eine mittlere Veränderungsdifferenz von -21,1 Punkten [(95 %-KI: -27,2; -15,0; $p < 0,0001$)], was einen signifikanten Unterschied in der Behandlungseffektivität beider Studienarme zugunsten der Patisiran-Behandlung belegt. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz zwischen den Studienarmen belegte zudem, dass dieser Vorteil bezüglich der Effektivität der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie klinisch bedeutsam war [*Hedges‘ g*: -1,05 (95 %-KI: -1,39; -0,70);]. Der eindeutige Effektivitätsvorteil der Patisiran-Behandlung spiegelte sich auch bei der Analyse der Einzelkomponenten des Norfolk QoL-DN wider: Die mittleren Veränderungsdifferenzen aller Einzelkomponenten lagen im negativen Bereich und zeigten gegenüber der Kontrolltherapie einen signifikanten Vorteil der Patisiran-Behandlung. Die Ergebnisse der Einzelkomponente *Physische Funktionen/Funktionen der großen Nervenfasern* [*Hedges‘ g*: -0,90 (95 %-KI: -1,24; -0,56)], der Einzelkomponente *Symptome* [*Hedges‘ g*: -0,60 (95 %-KI: -0,93; -0,26)], welche die patientenrelevante Symptomatik widerspiegelt, und die der Einzelkomponente *Alltagsaktivitäten* [*Hedges‘ g*: -1,13 (95 %-KI: -1,48; -0,78)], welche Auskünfte über die patientenrelevanten Beeinträchtigungen im Alltag gibt, zeigten einen klinisch bedeutsam Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Patisiran. Daher belegten auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten den positiven Effekt der Behandlung mit Patisiran.

Der signifikante und klinisch bedeutsame Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zugunsten der Patisiran-Behandlung wurde zudem anhand der binären Analysen bestätigt. Die binären Ergebnisse des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Scores* belegten, dass im Vergleich zu den Studienteilnehmern des Kontrollarms jene des Patisiran-Arms mehrheitlich eine allgemeine Verbesserung ihrer Lebensqualität berichteten [Responderanalyse auf Basis der Veränderung < 0 Punkte; 51,4 % vs. 10,4 %]. Dabei zeigte sich, dass die Chance, eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 18 Monaten zu erreichen, im Vergleich zur Behandlung des Kontrollarms durch Patisiran eindeutig und signifikant höher war [Responderanalyse auf Basis der Veränderung < 0 Punkte; OR in Bezug auf den Norfolk QoL-DN-Gesamt-*Score* (95 %-KI): 10,0 (4,4; 22,5); $p = 1{,}949 \times 10^{-10}$]. Dies konnte durchgehend auch für alle Einzelkomponenten des Norfolk QoL-DN gezeigt werden.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Scores* belegen gesamt betrachtet auch dessen Einzelkomponenten-Ergebnisse eindeutig, dass im Gegensatz zur Vergleichstherapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer durch die Patisiran-Behandlung effektiv stabilisiert und mehrheitlich sogar spürbar verbessert werden konnte. Somit zeigten die APOLLO-Daten, dass durch die Patisiran-Behandlung bedeutsame und patientenrelevante Therapieziele erreicht werden können.

Auch der indirekte Vergleich der Studiendaten von Patisiran und Tafamidis bei Patienten in FAP-Stadium 1 bekräftigte die Effektivität der Patisiran-Behandlung in Bezug auf die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Die LS-*Mean* Veränderungsdifferenz des Norfolk QoL-DN Gesamt-*Scores* der Studienteilnehmer zeigte im Vergleich zur *Baseline* einen relevanten Unterschied zwischen dem Patisiran- und Tafamidis-Behandlungseffekt nach 18 Monaten zugunsten von Patisiran [Mittlere Veränderungsdifferenz zur *Baseline* (95 %-KI): -13,10 (-23,55; -2,66)] [98].

Zusammenfassend konnte bezüglich der ***Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***, gemessen anhand des Norfolk QoL-DN und dessen Einzelkomponenten, eine ***nachhaltige*** und gegenüber der Vergleichstherapie eine ***bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens*** erzielt werden, indem ***durch die Behandlung mit Patisiran die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten und mehrheitlich sogar verbessert*** wurde. Daher lässt sich für diesen Endpunkt ein ***erheblicher Zusatznutzen*** ableiten.

Veränderung des Invaliditätsgrades

Die Fähigkeit zur Teilnahme an alltäglichen Aktivitäten, zur Selbstversorgung sowie der generelle Erhalt der Autonomie sind von großer Bedeutung für die Lebensqualität der hATTR-Amyloidosepatienten. Aufgrund der belastenden Krankheitssymptomatik und den damit einhergehenden krankheitsbedingten Limitationen alltäglicher Aktivitäten sind die betroffenen Patienten oftmals erheblich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. In der APOLLO-Studie wurde die Veränderung des Invaliditätsgrades durch den Fragebogen der R-ODS von den Studienteilnehmern selbst erfasst und bewertet.

Bei den Studienteilnehmern, die mit Patisiran behandelt wurden, betrug im Vergleich zur *Baseline* die mittlere LS-*Mean*-Veränderung des für den Invaliditätsgrad indikativen R-ODS Gesamt-*Scores* nach 18 Monaten 0 Punkte. Dies ist als Stabilisierung des Invaliditätsgrades zu interpretieren. Im Gegensatz hierzu betrug die mittlere Veränderung des R-ODS Gesamt-*Scores* bei den Studienteilnehmern des Kontrollarms im selben Zeitraum -8,9 Punkte, was eine deutliche Verschlechterung des Invaliditätsgrades der Studienteilnehmer anzeigte. Insgesamt entsprach dies einer mittleren Veränderungsdifferenz des R-ODS Gesamt-*Scores* von 9,0 Punkten [(95 %-KI: 0,230; 0,393; $p < 0,0001$)], was einen signifikanten Unterschied des Behandlungseffektes zwischen beiden Studienarmen zugunsten von Patisiran belegte. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen war zudem klinisch bedeutsam zum Vorteil von Patisiran [*Hedges' g*: 1,31 (95 %-KI: 0,97; 1,65)].

Die R-ODS-Ergebnisse belegten daher eindeutig, dass das krankheitsbedingte kontinuierliche Fortschreiten der Invalidität durch die Behandlung mit Patisiran effektiv aufgehalten wurde. Dies trug folglich maßgeblich zum Erhalt der Autonomie der entsprechenden Studienteilnehmer bei. Da der Erhalt der Eigenständigkeit ebenfalls ein patientenrelevantes Therapieziel der hATTR-Amyloidose ist, konnte auch anhand der R-ODS-Daten die Effektivität von Patisiran klar belegt werden.

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die Behandlung mit ***Patisiran die Invalidität effektiv aufhielt*** bzw. verzögerte, was einer ***nachhaltigen*** und gegenüber der Vergleichstherapie zuvor ***nicht erreichten großen Verbesserung des therapeutischen Nutzens*** entspricht. Somit kann ein ***erheblicher Zusatznutzen*** zugunsten der Patisiran-Behandlung in Bezug auf den Invaliditätsgrad ableitet werden.

Nebenwirkungen

Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Bei Patisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose handelt es sich um einen siRNA-basierten Wirkstoff, welcher als Monotherapie intravenös verabreicht wird und durch seinen innovativen Wirkmechanismus gezielt die Ursache der Erkrankung behandelt, indem die Synthese des fehlgefalteten Transthyretins weitestgehend supprimiert wird. Durch den spezifischen Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass *Off-Target*-Effekte, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen der Therapie führen können und somit die bereits durch die Krankheitssymptomatik stark beeinträchtigten Patienten zusätzlich belasten, bei der Behandlung mit Patisiran überwiegend ausbleiben. Dies wird besonders beim Betrachten des Auftretens von Nebenwirkungen während der APOLLO-Studie deutlich.

In der APOLLO-Studie erfolgte die Untersuchung und Analyse der UE anhand der vorgegebenen Systematik nach MedDRA auf *SOC*- und *Preferred Term*-Ebene, um somit eine hinreichend objektive Beurteilung der Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Hinsichtlich des Anteils an Studienteilnehmern mit UE zeigte sich zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm (96,6 % vs. 97,4 %) kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der statistischen Effektmaße OR [p = 0,7496], RR [p = 0,7387] oder ARD [p = 0,7389], sodass anhand dessen kein signifikanter Nachteil zu Ungunsten von Patisiran auszumachen ist.

Ähnliches konnte auch bezüglich des Anteils der Patienten mit SUE beobachtet werden, da auch bezüglich des Patientenanteils mit SUE, welche bei ≥ 2 % der Studienteilnehmer auftraten, kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Effektmaße OR [p = 0,5798], RR [p = 0,5764] oder ARD [p = 0,5816] auszumachen war. Dies bestätigte sich auch bei der Analyse des Anteils an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch [4,7 % vs. 14,3 %] oder zum Widerruf der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme führten [4,7 % vs. 11,7 %] – auch hier implizierten die Signifikanzen der Effektmaße keinen Nachteil zu Ungunsten von Patisiran.

Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil der Patisiran-Therapie. Ein Abbruch der Therapie erfolgte deutlich seltener bei Patienten, die Patisiran erhielten [OR (95 %-KI): 0,2979 (0,1105; 0,8030); p = 0,0167]. Dies zeigte sich auch durch die insgesamt hohen Studienabschlussraten der mit Patisiran behandelten Studienteilnehmer: die Studienabschlussraten waren im Patisiran-Arm (93 %) eindeutig höher als im Kontrollarm (71 %). Die Analyse der Studienteilnehmer mit UE, die zum Tod führten, ergab im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrolltherapie keinen Hinweis auf einen Nachteil der Patisiran-Behandlung OR [p = 0,3550], RR [p = 0,3537] oder ARD [p = 0,3840].

Die beschreibenden Ergebnisse der C-SSRS zeigten zudem, dass die Behandlung mit Patisiran nicht zum vermehrten Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten führte.

Das geringe und gut handhabbare Nebenwirkungsprofil spiegelt sich daher auch in der Fachinformation wider: bis auf eine mögliche starke Hypersensitivität auf das Arzneimittel sind keine weiteren Aspekte aufgeführt, die kontraindiziert zur Patisiran-Behandlung sind. Daher ist keine gesonderte Überwachung von beispielsweise der Leber- und/oder der Nierenfunktion erforderlich.

Zusammenfassend konnte bezüglich der ***Nutzendimension Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrolltherapie kein Schaden zu Ungunsten einer Behandlung mit Patisiran*** festgestellt werden.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Patisiran

Aufgrund des kontinuierlich fortschreitenden und letztendlich tödlichen Krankheitsverlaufes der hATTR-Amyloidose ist das Hauptziel bei der Behandlung der betroffenen Patienten das Aufhalten der Krankheitsprogredienz. Hiermit einhergehend sind die Linderung der belastenden Symptomatik (insbesondere der krankheitsbedingten Polyneuropathie), die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Erhalt der Eigenständigkeit sowie der körperlichen Mobilität und der Lebensqualität der Patienten bei gleichzeitiger Reduktion therapie- und krankheitsbedingter Nebenwirkungen Therapieziele bei der Behandlung dieser seltenen und schwerwiegenden Erkrankung. Aktuell fehlt es jedoch an medikamentösen Behandlungsoptionen, welche kausal der Erkrankung entgegenwirken und somit die Symptomverschlechterung aufhalten, um den therapeutischen Bedarf in der Indikation zu decken und zudem möglichst vielen Patienten mit hATTR-Amyloidose zur Verfügung zu stehen (siehe Modul 3.2.2).

Die Behandlung mit Patisiran zeigte anhand der Ergebnisse der APOLLO-Studie im Vergleich zur Kontrolltherapie eine überzeugende Wirksamkeit hinsichtlich:

- des Aufhaltens der Erkrankungsprogredienz
- der Stabilisierung bzw. Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik wie
    - der sensomotorischen Polyneuropathie
    - der autonomen Funktionsbeeinträchtigung
    - der Einschränkungen der körperlichen Funktionalität
    - der Bewegungsfähigkeit
    - der Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus
    - der kardialen Symptomatik.

Es wurden trotz des progredienten Charakters der Erkrankung durchgehend für alle symptombezogenen Morbiditätsendpunkte, insbesondere für den primären Endpunkt *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7*, signifikante sowie klinisch bedeutsame Vorteile der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie belegt.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der symptombezogenen Morbiditätsendpunkte wurden auch bezüglich des Endpunktes *Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN*, welcher u. a. patientenrelevante Aspekte wie die Beeinträchtigung der Studienteilnehmer bei Alltagsaktivitäten umfasste, signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Patisiran-Behandlung gezeigt. Die Effektivität der Patisiran-Behandlung bezogen auf die Lebensqualität der Studienteilnehmer wurde zudem durch die signifikanten und klinisch bedeutsamen R-ODS-Ergebnisse bekräftigt. Die Ergebnisse der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten eindeutig und konsistent, dass sich die Lebensqualität sowie die Eigenständigkeit der Studienteilnehmer, die sich unter der Behandlung mit der Kontrolltherapie für die Studienteilnehmer spürbar verschlechtert hat, durch die Behandlung mit Patisiran effektiv erhalten blieb und oftmals sogar verbessert wurde. Diese Beobachtungen zur eindeutig positiven Behandlungseffektivität von Patisiran bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren übereinstimmend zu jenen positiven Behandlungseffekten in den erhobenen Endpunkten der Morbidität.

Daher wurde insbesondere durch die Ergebnisse des primären Endpunktes, zusätzlich aber auch anhand der weiteren Endpunktergebnisse deutlich, dass trotz des aggressiven und kontinuierlich fortschreitenden Charakters der hATTR-Amyloidose die multifaktorielle Symptomatik und die daraus resultierenden Lebensqualitätseinbußen der Patienten im Gegensatz zur Vergleichstherapie durch die Behandlung mit Patisiran effektiv stabilisiert und oftmals sogar bedeutsam verbessert wurden. Dies belegte eindeutig den positiven Behandlungseffekt zugunsten von Patisiran. Diese Beobachtungen entsprachen daher unter Berücksichtigung der Indikations-spezifischen Therapieziele einer nachhaltigen und im Vergleich zur Kontrolltherapie zuvor nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Patisiran.

Demgegenüber ergab sich anhand der Analysen zum Auftreten von UE kein Hinweis darauf, dass die Behandlung mit Patisiran zu einem zusätzlichen Schaden gegenüber der Placebo-basierten Kontrolltherapie führt. Es konnte sogar gezeigt werden, dass das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, bei Studienteilnehmern unter Patisiranbehandlung deutlich verringert war. Auch das Risiko, unter der Behandlung suizidales Verhalten zu entwickeln, war durch Patisiran nicht erhöht.

Vorläufige Ergebnisse der globalen *Open-Label*-Extensionstudie (OLE-Studie) zur Untersuchung der Langzeitwirkung von Patisiran bekräftigen das durch die APOLLO-Studie aufgezeigte Effektivitäts- und Sicherheitsprofil des Wirkstoffes [15]. Die vorläufigen mNIS+7-Daten der globalen OLE-Studie implizieren, dass auch nach 30 Monaten Behandlung mit Patisiran die polyneuropathische Symptomverschlechterung effektiv aufgehalten wird. Auch das Fortschreiten der polyneuropathischen Symptomatik jener OLE-Studienteilnehmer, die in der APOLLO-Studie zuvor mit Placebo behandelt wurden und bei denen sich anhand der Veränderung des mNIS+7 ihre polyneuropathische Symptomatik verschlechtert hat, wurde durch die Patisiran-Behandlung in der OLE-Studie effektiv aufgehalten.

Auch die OLE-Studienergebnisse bezüglich des Auftretens von UE während der Behandlung mit Patisiran waren jenen der APOLLO-Studie ähnlich. So konnten beispielsweise auch in der Langzeitstudie keine behandlungsbedingten Todesfälle ausgemacht werden [15]. Insgesamt implizieren daher die vorläufigen Ergebnisse der globalen OLE-Studie, dass Patisiran auch langfristig eine hohe Effektivität sowie ein handhabbares Sicherheitsprofil aufweist [15].

In Anbetracht der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Indikationsgebiet in Kombination mit einem positiven Nebenwirkungsprofil lässt sich daher bezüglich der ***Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2***, insbesondere bei Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit sowie der stark limitierten Verfügbarkeit therapeutischer Behandlungsoptionen, ein ***erheblicher Zusatznutzen von Patisiran*** ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	erheblich
hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
APOLLO (ALN-TTR02-004)	Studienprotokoll [79] Studienbericht [7] Zusatzanalysen/Nachberechnungen [5] Statistischer Analyseplan [6] Registereinträge [81-85] Studienpublikation [80]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATTRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.

2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJufVS). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 28.10.2010.

3. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-012: Patisiran zur Behandlung der hATTR Amyloidose. 2018.

4. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. BMC neurology. 2017;17(1):181.

5. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Nachberechnungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der APOLLO-Studie im Rahmen der Dossiererstellung zur Nutzenbewertung von Patisiran. 2018.

6. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan: Protocol ALN-TTR02-004 Patisiran - APOLLO: A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP). *Version 6.0*. 2015.

7. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALN-TTR02-004 Patisiran-LNP (ALN-TTR02) - APOLLO: A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP). 2017.

8. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orpahn designation - ONPATTRO (Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA); Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis EU/3/11/857 (EMA/OD/142/10). 30. Juli 2018.

9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet journal of rare diseases. 2013;8:31.

10. 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):2658-67.

11. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2012;79(8):785-92.

12. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. The New England journal of medicine. 2018;379(1):22-31.

13. Berk J, Adams D, Suhr O, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Schmidt H, et al. Long-Term, Open-Label Clinical Experience with Patisiran, an Investigational RNAi Therapeutic for Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Polyneuropathy (*Posterpräsentation auf dem 1st European ATTR Amyloidosis Meeting for Patients and Doctors; 2-3. November 2017 in Paris*). 2017.

14. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Alnylam Initiates Phase 3 Open Label Extension Study ("APOLLO-OLE") with Patisiran, an Investigational RNAi Therapeutic Targeting Transthyretin (TTR) for the Treatment of TTR-mediated Amyloidosis (ATTR Amyloidosis). Pressemitteilung vom 20. Juli 2015. 2018.

15. Suhr O. Long-Term Use of Patisiran, an Investigational RNAi Therapeutic, in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: Baseline Demographics and Interim Data from Global Open Label Extension Study (*Präsentation auf dem Internationalen Amyloidose-Symposium; 26.-29. März 2018 in Kumamoto*). 2018.

16. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of Top-Performing Search Strategies for Detecting Clinically Sound Treatment Studies and Systematic Reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5.

17. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Journal of clinical epidemiology. 2010;63(8):e1-37.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2017.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017.

20. 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. Journal of the neurological sciences. 2014;344(1-2):121-8.

21. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. Neurology. 2015;85(8):675-82.

22. Turner-Stokes L, Thu A, Williams H, Casey R, Rose H, Siegert RJ. The Neurological Impairment Scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation. Disability and rehabilitation. 2014;36(1):23-31.

23. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle & nerve. 2017;55(3):323-32.

24. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.

25. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology. 1997;49(1):229-39.

26. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. Journal of internal medicine. 1994;235(5):479-85.

27. Suhr OB, Conceicao IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon BG. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. Neurology and therapy. 2014;3(2):101-12.

28. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. Orphanet journal of rare diseases. 2014;9:61.

29. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Plante-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Journal of neurology. 2013;260(11):2802-14.

30. Keohane D, Schwartz J, Gundapaneni B, Stewart M, Amass L. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2017;24(1):30-6.

31. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. Journal of cardiovascular translational research. 2013;6(6):1011-20.

32. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2016;23(3):178-83.

33. Verghese J, Wang C, Holtzer R. Relationship of clinic-based gait speed measurement to limitations in community-based activities in older adults. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2011;92(5):844-6.

34. Peters DM, Fritz SL, Krotish DE. Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. J Geriatr Phys Ther. 2013;36(1):24-30.

35. Baer G, Smith M. The recovery of walking ability and subclassification of stroke. Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy. 2001;6(3):135-44.

36. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology. 1999;53(1):57-61.

37. Kilidireas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N, Mouselimi L, Dimopoulos MA. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. Leukemia & lymphoma. 2006;47(5):859-64.

38. Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Journal of neurology. 1996;243(3):280-5.

39. van Loo MA, Moseley AM, Bosman JM, de Bie RA, Hassett L. Test-re-test reliability of walking speed, step length and step width measurement after traumatic brain injury: a pilot study. Brain injury. 2004;18(10):1041-8.

40. Graham JE, Ostir GV, Fisher SR, Ottenbacher KJ. Assessing walking speed in clinical research: a systematic review. J Eval Clin Pract. 2008;14(4):552-62.

41. Wewerka G., Wewerka G., Iglseder B. Gehgeschwindigkeit bei älteren Patienten im Ganganalysesystem und 10-Meter-Gehtest. Z Gerontol Geriat. 2015;48:29-34.

42. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. Journal of aging and physical activity. 2015;23(2):314-22.

43. Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. Gait & posture. 2014;39(3):852-8.

44. Palmer E. 10-Meter Walk Test - Clinical Review 2015. Available from: https://www.ebscohost.com/assets-sample-content/10-Meter_Walk_Test_CR.pdf.

45. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. European journal of neurology. 2015;22(7):1124-30.

46. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012;126(10):1286-300.

47. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Riociguat 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf.

48. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Pitolisant 2016 [*Access Date* 15.01.2018]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf.

49. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib – (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1904/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-282.pdf.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.

52. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.

53. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

54. Coutinho P., da Silva M.A., Lopes J.L., Resenda B.A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. Amyloid and amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88–98.

55. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Annals of medicine. 2015;47(8):625-38.

56. 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. Current opinion in neurology. 2016;29 Suppl 1:S14-26.

57. Dohrn MF, Rocken C, De Bleecker JL, Martin JJ, Vorgerd M, Van den Bergh PY, et al. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. Journal of neurology. 2013;260(12):3093-108.

58. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Archives of cardiovascular diseases. 2013;106(10):528-40.

59. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(10):1014-20.

60. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. European heart journal. 2017.

61. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PloS one. 2017;12(4):e0173086.

62. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2016;23(3):194-202.

63. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-9.

64. Slama M, Solomon S, Adams D, Coelho T, Damy T, Merlini G, et al. Analysis of NT-proBNP Baseline Levels in APOLLO as a Predictor of Survival in Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis (*Posterpräsentation auf dem European Society of Cardiology Heart Failure 2018 Congress; 26-29. Mai 2018 in Wien*). 2018.

65. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Current medical research and opinion. 2013;29(1):63-76.

66. 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. Journal of diabetes science and technology. 2008;2(6):1075-86.

67. 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. Journal of the peripheral nervous system : JPNS. 2014;19(2):104-14.

68. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1946/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_ZD.pdf.

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.

70. Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). European journal of cancer. 2013;49(13):2910-8.

71. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol WL, Gorson KC, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS((c))). Journal of the peripheral nervous system : JPNS. 2015;20(3):296-305.

72. Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. Journal of the neurological sciences. 2017;372:223-7.

73. Pruppers MH, Merkies IS, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS((c))). Journal of the peripheral nervous system : JPNS. 2015;20(3):319-27.

74. Regnault A, Denoncourt R, Strahs A, Marquis P, Cano S, Agarwal S. Measurement Properties of the Rash-built Overall Disability Scale in Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (*Posterpräsentation auf 22. ISPOR 2017; 20.-24. Mai in Boston*). 2017.

75. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) & Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG). Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien. 25.05.2011.

76. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinincal Trials. 2012.

77. 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):1266-77.

78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lurasidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-689/2015-01_28_Nutzenbewertung-IQWiG_Lurasidon.pdf.

79. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-TTR02-004 - APOLLO: A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP). *Version 6.0*. 2015.

80. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. The New England journal of medicine. 2018;379(1):11-21.

81. Alnylam Germany GmbH. APOLLO (EudraCT Number: 2013-002987-17) EU Clinical Trials Register: APOLLO - A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) 2018 [updated 10.08.2018].

82. Alnylam Germany GmbH. APOLLO (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01960348): The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis 2018 [updated 10.08.2018].

83. Alnylam Germany GmbH. APOLLO (PharmNet.Bund Identifier 2013-002987-17): APOLLO - A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) 2018 [updated 10.08.2018].

84. Alnylam Germany GmbH. APOLLO (NCT01960348) World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform: APOLLO - A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) 2018 [updated 10.08.2018].

85. Alnylam Germany GmbH. APOLLO (EUCTR2013-002987-17-SE) World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform: APOLLO - A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) 2018 [updated 10.08.2018].

86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1847/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-279.pdf.

87. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf.

88. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(21):2451-66.

89. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. Journal of community genetics. 2018;9(1):93-9.

90. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2015;22(2):123-31.

91. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. European heart journal. 2012;33(9):1120-7.

92. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis, and therapy. Mayo Clinic proceedings. 1999;74(5):490-4.

93. Pfizer Ltd. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln. Oktober 2017.

94. Schönland S. O. Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie der Amyloidosen 2006; 103:[A2237-A44 pp.].

95. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. The New England journal of medicine. 2013;369(9):819-29.

96. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA for the treatment of transthyretin-mediated amyloidosis (EU/3/11/857). 3. Mai 2017.

97. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart failure reviews. 2015;20(2):163-78.

98. Evidera Inc. Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison of Patisiran-Lipid Nanoparticale (Patirian-LNP) vs. Tafamidis - Final Technical Report (*im Auftrag für Alnylam Pharmaceuticals*). 2017.

99. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014.

100. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. The American journal of managed care. 2017;23(7 Suppl):S107-S12.

101. Lefebvre C ME, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2018	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Patisiran*.mp.	22
2	Onpattro.mp.	0
3	(ALN-TTR02 or ALNTTR02).mp.	3
4	(ALN-18328 or ALN18328).mp.	0
5	(genz 438027 or genz438027).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	**24**
7	remove duplicates from 6	**22**

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane [101]	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [16]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Patisiran*.mp.	17
2	Onpattro.mp.	0
3	(ALN-TTR02 or ALNTTR02).mp.	3
4	(ALN-18328 or ALN18328).mp.	0
5	(genz 438027 or genz438027).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	18
7	randomized controlled trial.pt.	467374
8	controlled clinical trial.pt.	92605
9	randomized.ab.	420202
10	placebo.ab.	191290
11	clinical trials as topic.sh.	184611
12	randomly.ab.	296053
13	trial.ti.	186689
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1168797

15	exp animals/ not humans.sh.	4490352
16	14 not 15	1075761
17	randomized controlled trial.pt.	467374
18	randomized.mp.	752841
19	placebo*.mp.	211643
20	17 or 18 or 19	822672
21	6 and 16	4
22	6 and 20	4
23	21 or 22	5
24	limit 23 to (english or german)	**5**

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2018	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [16]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp patisiran/	93
2	Patisiran*.mp.	98
3	Onpattro.mp.	0
4	(ALN-TTR02 or ALNTTR02).mp.	18
5	(ALN-18328 or ALN18328).mp.	2
6	(genz 438027 or genz438027).mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	110
8	random*.tw.	1318541
9	placebo*.mp.	415549
10	double-blind*.tw.	189160
11	8 or 9 or 10	1559418
12	7 and 11	24
13	12 not Medline.cr.	24
14	limit 13 to (english or german)	24
15	remove duplicates from 14	**15**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.08.2018
Suchstrategie	PATISIRAN OR ONPATTRO OR ALN-TTR02 OR ALN-18328 OR GENZ438027 [Search Tearm]
Treffer	8

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.08.2018
Suchstrategie	PATISIRAN OR ONPATTRO OR ALN-TTR02 OR ALN-18328 OR GENZ438027 [Search Tearm]
Treffer	4

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	03.08.2018
Suchstrategie	PATISIRAN OR ONPATTRO OR ALN-TTR02 OR ALN-18328 OR GENZ438027 [Search Tearm]
Treffer	11

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	03.08.2018
Suchstrategie 1	PATISIRAN OR ONPATTRO OR ALN-TTR02 OR ALN-18328 OR GENZ438027 [Textfelder]
Treffer Suche 1	3
Suchstrategie 2	PATISIRAN OR ONPATTRO OR ALN-TTR02 OR ALN-18328 OR GENZ438027 [Title]
Treffer Suche 2	3
Suchstrategie 3	PATISIRAN OR ONPATTRO OR ALN-TTR02 OR ALN-18328 OR GENZ438027 [Active Substance]
Treffer Suche 3	3
Suchstrategie 4	PATISIRAN OR ONPATTRO OR ALN-TTR02 OR ALN-18328 OR GENZ438027 [Product name/code]
Treffer Suche 4	3
Gesamtzahl Treffer[a]	3
a. nach Ausschluss der Duplikate	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV[*]			
1	*NCT01559077*	Alnylam P. 2013 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Parmacokinetics of ALN-TTR02 in Healthy Volunteer Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559077	Studientyp
2	*NCT02053454*	Alnylam P. 2015 Mai 25. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Japanese Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053454	Studientyp
3	*NCT01961921*	Alnylam P. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: The Study of an Investigational Drug, ALN-TTR02 (Patisiran), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961921	Studientyp
4	*NCT02510261*	Alnylam P. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510261	Studientyp
5	*NCT01617967*	Alnylam P. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate Safety and Tolerability of ALN-TTR02 in Transthyretin (TTR) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617967	Studientyp
6	*NCT02939820*	Alnylam P. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Protocol of Patisiran for Patients With Hereditary ATTR Amyloidosis (hATTR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939820	Studientyp
7	*NCT03431896*	The CC. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896	Studientyp
*EU Clinical Trials Register**			
-	-	-	-
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**			
-	-	-	-

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
*PharmNet.Bund**			
-	-	-	-
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last update posted *EU Clinical Trials Register:* Start Date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Last refreshed on *PharmNet.Bund:* Bescheiddatum Bundesbehörde			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APOLLO (ALN-TTR02-004)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen des *modified Neuropathy Impairment Scores* +7 (mNIS+7) nach 18-monatiger Behandlung. **Sekundäre Ziele:** Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen mittels verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente nach 18-monatiger Behandlung: • *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN) Fragebogen • NIS-*Weakness* (NIS-W) Score • Modifizierter *Body Mass Index* (mBMI) • Timed 10-*Meter Walk Test* (T10MWT) • Fragebogen zur Erfassung der autonomen Symptomatik (*Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS)-31) **Weitere explorative Ziele** Weitere Wirksamkeitsuntersuchungen von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen mittels verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente nach 18-monatiger Behandlung: • NIS+7 • Motorische Kraft/Greifkraft • *Euro Quality of Life* (QOL) *five dimensions* (EQ-5D) Fragebogen • Grad der Beeinträchtigung (*Rash-built Overall Disability Scale* (R-ODS)) • Große vs. kleine Nervenstrangfunktion inkl. *Nerve Conduction Studies* (NCS) 5 *attributes* (Σ5), quantitative sensorische Tests (QST) durch die Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) einschließlich Berührungsdruck (*Touch Pressure*, TP) und Hitzeschmerz (*Heat Pain*, HP) (QST-BSA_{TP} bzw. QST-BSA_{HP}), Vibrationsdetektionsschwelle (VDT), Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung (HRdb), lageabhängiger Blutdruck • Pathologische Evaluation der sensorischen und autonomen Innervation durch freiwillige Stanzbiopsie der Haut und Analyse der intraepithelialen Nervenstrangdichte (IENFD) und Dichte der Schweißdrüsennervenfaser (SGNFD) • Untersuchung der Mobilität durch die jeweiligen *Familial Amyloidotic Polyneuropathy* (FAP)-Stadien und der *Polyneuropathy Disability* (PND)-Stadien

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• Kardiologische Untersuchung mittels Echokardiogramm, sowie Serumkonzentrationsbestimmung von Troponin I und N-terminalem pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)
• Messung pharmakodynamischer Biomarker (Konzentrationsmessung von Transthyretin und Vitamin A)
• Vergleich der Anteile in den Behandlungsgruppen, welche die präspezifizierten Kriterien für eine rapide Krankheitsprogression treffen</td></tr>
<tr><td>-</td><td colspan="2">Methoden</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Studiendesign</td><td></td></tr>
<tr><td>3a</td><td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td><td>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1)
Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer
Verblindung: doppelt verblindet
Studienhorizont: Ca. 21 Monate (inkl. 42 Tage Screening-Zeitraum vor Beginn der Studie und bis zu 56 Tage Untersuchung nach letzter Behandlung)
Design: Parallel
Studienorganisation: Multizentrisch, international
Phase: III</td></tr>
<tr><td>3b</td><td>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</td><td>Protokolländerungen
Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z. B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien). Die Änderungen weisen jedoch keine Implikation in der Interpretation der Studienergebnisse auf.
<table>
<tr><th>Version</th><th>Datum</th><th>Änderung</th></tr>
<tr><td>1.1-für Frankreich</td><td>06.12. 2013</td><td>Ergänztes Ausschlusskriterium: Patienten mit bestehendem Rechtsschutz aufgrund nicht ausreichendem allgemeinen Befinden</td></tr>
<tr><td>2.0-Global Amendment 1.0</td><td>18.10. 2013</td><td>• Neue Ordnung der sekundären Endpunkte und modifizierte Analysemethoden
• Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Patienten mit International Normalized Ratio (INR) ≤ 3 nur bei Warfarin-Einnahme
• Klare Definition eines hoch effektiven Mittels zur Kontrazeption
• Modifiziertes Prämedikationsregime, nach welchem die Prämedikation am Abend vor sowie am Tag der Verabreichung des Medikaments eingenommen wird</td></tr>
<tr><td>2.1-Amendment 1.1 für Italien</td><td>23.01. 2014</td><td rowspan="2">Länder-spezifisches Einschlusskriterium: Patienten dürfen laut Prüfarzt nicht für eine Behandlung mit Tafamidis in Frage kommen</td></tr>
<tr><td>2.1–für Portugal</td><td>06.01. 2014</td></tr>
<tr><td>2.1-Amendment 1.1 für Taiwan</td><td>13.02. 2014</td><td>Einschlusskriterium des Alters wurde von mindestens 18 auf 20 erhöht</td></tr>
<tr><td>2.1-Amendment 1.1 für Frankreich</td><td>14.01. 2014</td><td>Modifiziertes Einschlusskriterium #6: Blutplättchenzahl von ≥ 100,000 Zellen/mm^3 wurde zu ≥ 50,000 Zellen/mm^3 verändert</td></tr>
<tr><td>3.0-Global Amendment 2.0</td><td>21.03. 2014</td><td>• Klarstellung, dass alle Einschlusskriterien außer #3 und #4 sowohl bei Screening als auch bei Screening/Baseline untersucht werden
• Modifiziertes Einschlusskriterium #1: Patienten bis zum Alter von ≤ 85 Jahren können eingeschlossen werden
• Modifiziertes Einschlusskriterium #3: NIS von mindestens 10 wurde auf mindestens 5 herabgesenkt</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
				• Modifiziertes Einschlusskriterium #4: Summe des suralen sensorischen Nervenaktionspotenzials (SNAP), des tibialen Muskelsummenpotenzials (CMAP) und des peronealen CMAP muss ≥ 2 betragen • Modifiziertes Einschlusskriterium #6: Blutplättchenzahl von ≥ 100,000 Zellen/mm^3 wurde zu ≥ 50,000 Zellen/mm^3 verändert • Modifiziertes Einschlusskriterium #7: INR-Wert wurde von ≤ 3 zu ≤ 3,5 verändert • Klarstellung des Ausschlusskriteriums #1: Patienten mit Vitamin A Level, die auf eine Vitamin A-Defizienz hinweisen, werden ausgeschlossen • Verwerfen des Ausschlusskriteriums #18: Teilnahme an einer klinischen Studie für > 3 Monate; bei der Teilnahme an einer Studie mit Antisense-Oligonukleotiden für ≤ 3 Monate, muss eine 3-monatige Auswaschphase stattgefunden haben • Modifiziertes Ausschlusskriterium #19: Diflunisal wurde gestrichen Bei #20: Diflunisal wurde hinzugefügt, sodass eine 3-tägige Auswaschphase stattgefunden haben muss
		4.0-*Global Amendment* 3.0	24.04. 2014	• Das *Screening*-Zeitfenster wurde von 28 auf 42 Tage erweitert, um Patienten bei der Anreise entgegenzukommen
		4.1-*Amendment* 3.1 für Italien	01.05. 2014	• Einführen der Veränderungen der *Global Amendments* 2 und 3
		4.1-*Amendment* 3.1 für Portugal	01.05. 2014	
		4.1-*Amendment* 3.1 für Taiwan	01.05. 2014	
		4.1-*Amendment* 3.1 für Frankreich	01.05. 2014	
		4.1-*Amendment* 3.1 für die Niederlande	16.09. 2014	• Modifiziertes Ausschlusskriterium #2: Folgende Passage wird entfernt: „…oder Vorhaben, eine Lebertransplantation während des Studienzeitraums durchzuführen“ • Studienschema wurde hinzugefügt
		5.0-*Global Amendment* 4.0	04.08. 2014	• Modifiziertes Einschlusskriterium #3: NIS von maximal 100 wurde auf höchstens 130 angehoben, zusätzlich muss ein PND-*Score* von ≤ 3b vorliegen • Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Albumin-Kriterium wird gestrichen und INR von ≤ 1.2 auf ≤ 2.0 gehoben • Modifiziertes Einschlusskriterium #8: Serumkreatinin-Wert wurde von ≤ 1.5 auf ≤ 2fach des *Upper Limit of Normal* (ULN) verändert • Modifiziertes Einschlusskriterium #9: Nur Patienten mit aktiver Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion wurden ausgeschlossen • Modifiziertes Einschlusskriterium #1: Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde der Zeitraum von 1 Monat auf 75 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ausgeweitet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
				• Modifiziertes Einschlusskriterium #11: Für Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter wurde der Zeitraum von 1 Monat auf 75 Tage ausgeweitet • Verwerfen des Ausschlusskriteriums #1 (Patienten mit Vitamin A Level, die auf eine Vitamin A-Defizienz hinweisen, werden ausgeschlossen) • Klarstellung des Ausschlusskriteriums #16: Patienten mit einer Alkoholkrankheit binnen der letzten 2 Jahre oder täglicher starker Alkoholkonsum • Modifiziertes Ausschlusskriterium #17: Patienten, die an einer klinischen Studie mit *Antisense*-Oligonukleotiden teilgenommen haben, werden ausgeschlossen, außer eine 3-monatige Auswaschphase hat stattgefunden • Modifiziertes Ausschlusskriterium #24: Definition von Rechtsschutz
		5.1 *Amendment* 4.1 für Italien	04.08. 2014	• Einführen der Veränderungen des *Global Amendments* 4
		5.1 *Amendment* 4.1 für Portugal	04.08. 2014	
		5.1 *Amendment* 4.1 für Taiwan	04.08. 2014	
		5.1 *Amendment* 4.1 für Frankreich	04.08. 2014	• Klarstellung, dass Patienten mit mentalen Einschränkungen nicht geeignet für den Einschluss waren • Einführen der Veränderungen des *Global Amendments* 4
		5.1 *Amendment* 4.1 für die Niederlande	06.11. 2014	• Für die Lebertransplantation in Frage kommende Patienten bleiben während der Studie auf der Warteliste für die Lebertransplantation stehen • Einführen der Veränderungen des *Global Amendments* 4
		5.1 *Amendment* 4.1 für Japan	27.08. 2014	• Spezifische Anforderungen für Frauen in der Menopause eingeführt
		5.1 *Amendment* 4.1 für Brasilien	09.03. 2015	• Durchführung eines Serum- und Urin-basierten Schwangerschaftstests vor jeder Verabreichung des Studienmedikaments
		6.0-*Global Amendment* 5.0	08.09. 2015	• Reduzierte Dosis Dexamethason für die Prämedikation am Tag der Verabreichung des Studienmedikaments sowie das Abschaffen der Prämedikation in der Nacht vor Verabreichung des Studienmedikaments • Patienten mit Intoleranz gegenüber 10 mg i.v. Dexamethason am Tag der Infusion können unter Absprache mit dem *Medical Monitor* schrittweise die Dexamethasongabe reduzieren • Aktualisierung der Risiko-Nutzen-Bewertung, um funktionale Abnormitäten der Leber und das Risiko der Osteoporose zu erfassen • Modifiziertes Einschlusskriterium #4: NCS werden zusätzlich duch das ulnare SNAP und das ulnare CMAP dargestellt • Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Totaler Bilirubinwert für den Einschluss von Patienten auf ≤ 2-fach des ULN

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>• Modifiziertes Ausschlusskriterium #14: Klarstellung, dass Patienten mit einer unkontrollierten kardialen Arrhythmie oder einer unstabilen Angina nicht eingeschlossen werden können
• Einführen der Option, dass Teilnehmer die Studienbehandlung abbrechen und in der Studie verbleiben können</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Italien</td><td>09.09. 2015</td><td rowspan="8">• Einführen der Veränderungen des Global Amendments 5</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Portugal</td><td>09.09. 2015</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Taiwan</td><td>09.09. 2015</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Frankreich</td><td>09.09. 2015</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für die Niederlande</td><td>09.09. 2015</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Japan</td><td>09.09. 2015</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Brasilien</td><td>23.09. 2015</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Deutschland</td><td>17.12. 2015</td><td rowspan="2">• Ergänzung der Magnetresonanz-Neurographie als ein exploratives Ziel in Abständen von 6 Monaten</td></tr>
<tr><td>6.1-Amendment 5.1 für Frankreich</td><td>17.12. 2015</td></tr>
<tr><td>Globaler administrativer Letter</td><td>04.01. 2017</td><td>• Ergänzung der Untersuchung von Hautstanzproben, welche bereits für IENFD und SGNFD genommen wurden, um die amyloide Belastung abzubilden</td></tr>
</table>
Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“:
Die Version 2.0 des SAP beinhaltet mehr Details im Vergleich zu der originalen 1.0 Version. Relevante Änderungen sind im Folgenden gelistet:
• Primäre Analysemethode wurde nach FDA-Review verändert von Multiple Imputation (MI)/ANCOVA zu Mixed-Model Repeated Measure (MMRM)-Methode
• Die Anzahl von imputierten Daten wurde auf 100 angehoben, um eine präzisere Schätzung abzugeben
• Die Abfolge, in welcher sekundäre Endpunkte auf Fehler 1. Art getestet werden, wurde verändert (neue Rangfolge: Norfolk QoL-DN, NIS-W, R-ODS, T10MWT, mBMI und COMPASS-31)
• Anpassung der Covariate in den statistischen Modellen ANCOVA und MMRM
• Binäre Analysen des primären Endpunktes mit Relevanzschwellen von < 0 und < 10 im mNIS+7 statt < 2, da Patienten zur Baseline bereits sehr hohe Scores aufwiesen
• Zensierung der mNIS+7- und Norfolk QoL-DN-Daten, wenn alternative FAP Behandlung stattfindet, um Verzerrungen zu vermeiden
• Tag 1 der Studie wird definiert als erster Tag der Verabreichung des Studienmedikaments
• Eine Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt
• Dermale amyloide Ansammlungen werden als explorativer Endpunkt hinzugefügt
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Laufgeschwindigkeit beim T10MWT wird als 0 gewertet, wenn Patienten nicht zum Laufen im Stande waren • Die kardiale Subpopulation wurde definiert
4	Probanden / Patienten	**Voraussetzung für die Studienpopulation:**
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Frauen und Männer im Alter von 18 bis 85 Jahren (einschließlich) • Diagnose einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie mit dokumentierter Transthyretin-Mutation • NIS von 5 bis 130 (einschließlich) und PND-Stadium ≤ IIIb (Kriterium muss bei *Screening*/*Baseline* erfüllt sein) • Summe der Nervenleitgeschwindigkeit des SNAP, das Muskelsummenpotenzials (CMAP), ulnares SNAP, ulnares CMAP und peroneales CMAP von ≤ 2 Punkten (Kriterium muss bei Screening/Baseline erfüllt sein) • Karnofsky *Performance* Status ≥ 60 % • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) von ≥ 1.500 Zellen/mm^3 und eine Blutplättchenzahl von ≥ 50.000 Zellen/mm^3 • Aspartattransaminase (AST) und Alanintransaminase (ALT) Level ≤ 2,5-fach des ULN, absolutes Bilirubin innerhalb der Norm, INR ≤ 2,0 (Patienten mit antikoagulierender Therapie mit INR ≤ 3,5 dürfen eingeschlossen werden); Patienten mit Bilirubin ≤ 2-fach des ULN dürfen eingeschlossen werden, wenn die Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins durch ein dokumentiertes Gilbert's Syndrom bedingt ist (Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins mit normalem konjugierten Bilirubin) und der Patient ALT- und AST-Level im Normbereich hat • Serumkreatinin ≤ 2-fach des ULN • Keine aktive Hepatitis B- oder C-Infektion gemäß Serummarkern • Frauen im gebärfähigen Alter dürfen vor dem *Screening*, während der Studienteilnahme und für 75 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nicht schwanger sein, dürfen gegenwärtig nicht stillen und müssen zwei hoch effektive Verhütungsmaßnahmen verwenden • Männer mit Geschlechtspartnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären, eine Verhütungsmethode (z. B. Kondom) und eine zusätzliche Methode der Kontrazeption (z. B. Spermizid) während der Studienteilnahme zu nutzen. Männer dürfen zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation bis 75 Tage nach der letzten Dosis keine Samenspende ausführen • Unterschriebene Einverständniserklärung und Bereitschaft, die laut Protokoll erforderlichen Untersuchungsbesuche und die zugehörigen Maßnahmen auszuführen **Ausschlusskriterien:** • Vorhergehende Lebertransplantation oder Vorhaben, eine Lebertransplantation während des Studienzeitraums durchzuführen • Andere bekannte Ursachen für eine sensomotorische und autonome Neuropathie (z. B. Autoimmunerkrankung, monoklonale Gammopathie) • Dokumentierte primäre Amyloidose oder leptomeningeale Amyloidose • Dokumentierte Typ I Diabetes-Erkrankung • Dokumentierte Typ II Diabetes-Erkrankung seit ≥ 5 Jahren • Vitamin B12 Level unter dem *Lower Limit of Normal* (LLN) • Unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose • Großer operativer Eingriff binnen der letzten 3 Monate oder geplanter großer operativer Eingriff während des Studienzeitraums • Dokumentierte HIV-Infektion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie bedingt, welche nicht vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein wird • Malignität binnen der letzten 2 Jahre, außer bei Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Karzinom in der Cervix (*in situ*), welches erfolgreich behandelt wurde • *New York Heart Association* (NYHA)-Klassifizierung > 2 • Akutes koronares Syndrom binnen der letzten 3 Monate • Unkontrollierte kardiale Arrhythmie oder instabile Angina • Bekannte Vorgeschichte von Alkoholismus binnen der letzten 2 Jahre oder täglicher starker Alkoholkonsum (Frauen: mehr als 14 Einheiten Alkohol pro Woche; Männer: mehr als 21 Einheiten Alkohol pro Woche (1 Einheit: 1 Glas Wein (125 ml) = 1 Portion Spirituose = 1 Glas Bier (250 ml)) • Erhalt einer Prüfintervention binnen 30 Tagen vor Beginn der Therapie mit dem Studienmedikament oder 5 Halbwertszeiten der Prüfintervention (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) • Teilnahme in einer klinischen Studie mit Antisense-Oligonukleotiden, wenn keine 3-monatige Auswaschphase stattgefunden hat • Gegenwärtige Einnahme von Tafamidis, Doxycyclin oder Tauroursodesoxycholsäure; bei Einnahme in der Vergangenheit muss eine 14-tägige Auswaschphase vor der ersten Dosis erfolgt sein • Gegenwärtige Einnahme von Diflunisal; bei Einnahme in der Vergangenheit muss eine 3-tägige andauernde Auswaschphase vor der ersten Dosis erfolgt sein • In der Vergangenheit gezeigte starke Reaktion auf ein liposomales Produkt oder bekannte Hypersensitivität gegenüber Oligonukleotiden oder einer anderen Komponente des Studienmedikaments • Jedwede Kontraindikation, die im Protokoll vorgesehenen Prämedikationen einzunehmen • Prognostiziertes Überleben liegt laut Prüfarzt unter 2 Jahren • Nicht ausreichendes allgemeines Befinden laut Prüfarzt • Bestehender Rechtsschutz (eine unter Rechtsschutz stehende Person ist definiert als eine Person, die nicht im Stande ist, ihre eigenen Interessen aufgrund einer diagnostizierten, medizinischen Beeinträchtigung der mentalen Fähigkeiten, welche die Expression des eigenen Willens limitieren könnten, zu schützen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	• Multiple Studienzentren in weltweit 19 Ländern o 16 *Patient Care Sites*: *Screening*, Dosierung und allgemeine Behandlung der Patienten sowie Erhebung der Sicherheitsdaten o 30 *Central Assessment Sites*: Zusätzlich Beurteilung der Wirksamkeit, da das Personal spezifisch geschult wurde o Länder, in denen ≥ 10 Patienten randomisiert wurden: USA, Frankreich, Taiwan, Spanien, Japan, Deutschland, Mexiko, Portugal, Südkorea
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Patisiran-Arm** • Patisiran mit einer Wirkstoffdosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht wurde alle 21 Tage für 78 Wochen i.v. durch eine 70-minütige Infusion verabreicht • Eine Prämedikation war vor dem *Global Amendment* 6 wie folgt vorgesehen, um mögliche Infusions-bedingte Reaktionen zu minimieren: o Am Abend vor der Verabreichung des Studienmedikaments: - 8 mg Dexamethason (oral) - 500 mg Paracetamol (oral) - H2-Blocker (oral) – z. B. 150 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker o Mind. 60 min vor der Verabreichung des Studienmedikaments: - 20 mg Dexamethason (i.v.) - 500 mg Paracetamol/Acetaminophen (oral)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- H2-Blocker (i.v.) – z. B. 150 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker - H1-Blocker (i.v.) – 50 mg Diphenhydramin oder äquivalenter H1-Blocker • Nach dem *Global Amendment* 6 konnte die Prämedikation reduziert werden: o Mind. 60 min vor der Verabreichung des Studienmedikaments: - 10 mg Dexamethason (i.v.) - 500 mg Paracetamol/Acetaminophen (oral) - H2-Blocker (i.v.) – z. B. 50 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker - H1-Blocker (i.v.) – 50 mg Diphenhydramin oder äquivalenter H1-Blocker **Placebo-Arm** • Als Placebo dient eine 0,9 % Kochsalzlösung, die ebenfalls alle 21 Tage für 78 Wochen i.v. durch eine 70-minütige Infusion verabreicht wurde • Die Prämedikation wurde analog zum Patisiran-Arm durchgeführt
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Ziel:** Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran anhand des mNIS+7 • hATTR-Amyloidose bedingte Symptome der Polyneuropathie wurden im mNIS+7 erfasst und quantifiziert • Erhebung zur *Baseline* sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer durch geschultes Personal • Erhebung erfolgte als Duplikat an verschiedenen Tagen (Abstand der Erhebung von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tage); der Mittelwert ergibt den jeweiligen *Score* **Sekundäre Ziele:** Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen nach 18-monatiger Behandlung im Vergleich zur *Baseline* mittels verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente: Norfolk QoL-DN Fragebogen • Bewertung des Einflusses der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf das physische und psychosoziale Empfinden • Patienten füllten zur *Baseline*, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer die Fragebögen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über Lebensqualität zu erhalten NIS-W • Stellt eine Einzelkomponente des mNIS+7 bzw. des NIS+7 dar • Bestimmung der Muskelschwäche sowie der daraus resultierenden Bewegungsstörungen • Erhebung analog zum mNIS+7 mBMI • Spiegelt die Unter- bzw. Mangelernährung der Patienten und somit gastrointestinale Symptome wie die Malabsorption wider • Entspricht dem Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m^2] (BMI) multipliziert mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/l] • Erhebung zur *Baseline* sowie an Tag 84, Tag 189, Tag 357, Tag 462 und Tag 546 T10MWT • Quantifizierung der Gehstörungen/Mobilität in einer haushaltsüblichen Distanz • Messung der Laufgeschwindigkeit einer 10 Meter-Distanz [m/s] • Gehhilfen waren erlaubt • Erhebung zur *Baseline* sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erhebung erfolgte als Duplikat an verschiedenen Tagen Erhebung erfolgte als Duplikat an verschiedenen Tagen (Abstand der Erhebung von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tage; der Mittelwert ergibt die erhobene Geschwindigkeit) COMPASS-31 Fragebogen • Bewertung der Einschränkungen in autonomen Funktionen wie z. B. Verdauung, Blutdruckkontrolle, Augenfunktion • Patienten füllten zur *Baseline*, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer den Fragebogen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über relevante Funktionsbeeinträchtigungen zu erhalten **Weitere explorative Ziele:** Weitere Wirksamkeitsuntersuchungen von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen nach 18-monatiger Behandlung mittels verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente: NIS+7 • hATTR-Amyloidose bedingte Symptome der Polyneuropathie wurden im NIS+7 erfasst und quantifiziert; verwandt mit dem mNIS+7 • Erhebung verlief analog zum mNIS+7 Motorische Kraft/Greifkraft • Die Greifkraft wird mithilfe eines Dynamometers gemessen und spiegelt die Kraft in der dominanten Hand des Patienten wider • Der Abstand der Erhebung von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tage in Triplikaten und findet zur *Baseline* sowie nach neun und 18 Monaten Behandlung statt EQ-5D Fragebogen • Bewertung der Krankheitssymptomatik und der Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten • Patienten füllten zur *Baseline*, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer den Fragebogen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über relevante Funktionsbeeinträchtigungen und Lebensqualität zu erhalten Grad der Beeinträchtigung laut R-ODS • Bewertung der Auswirkungen der hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie auf die Lebensqualität der Patienten • Patienten füllten zur *Baseline*, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer den Fragebögen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über die Lebensqualität zu erhalten Große vs. kleine Nervenstrangfunktion • Große Nervenstrangfunktion: o Spiegelt vorwiegend motorische Funktionalität wider und beinhaltet sowohl die Propriozeption als auch das Empfinden für Berührung und Vibration o Bildet eine Komponente des mNIS+7 und NIS+7 und wird in diesem Zuge erfasst o *Scoring* gebildet aus Summe der folgenden sieben Tests: NCS Σ5, VDT und QST-BSA_{TP} • Kleine Nervenstrangfunktion: o Spiegelt vorwiegend die Kontrolle der sensorischen und autonomen Funktionen wider o Pathologischer Zustand äußert sich in Schmerzen, Empfindungsverlust und autonomer Dysfunktion o Bildet eine Komponente des mNIS+7 und NIS+7 und wird in diesem Zuge erfasst o *Scoring* gebildet aus Summe der folgenden drei Tests: QST-BSA_{HP}, HRdB und lageabhängiger Blutdruck

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pathologische Evaluation der sensorischen und autonomen Innervation durch freiwillige Stanzbiopsie der Haut und Analyse der IENFD und SGNFD • Quantifizierung der Nervenfasern in der Haut • 3 mm Stanzbiopsien zu jedem Untersuchungszeitpunkt aus dem distalen unteren Bein und sofern möglich aus dem distalen Oberschenkel Untersuchung der Mobilität durch die jeweiligen familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP)-Stadien und der Polyneuropathy Disability (PND)-Stadien • Rückschlüsse auf die Krankheitssymptomatik und auf das Gehvermögen der Patienten, da Stadien direkt von der Fähigkeit des selbstständigen Gehens abhängen • Erhebung zur *Baseline* sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer Kardiologische Untersuchung mittels Echokardiogramm, sowie Serumkonzentrationsbestimmung von Troponin I und N-terminalem pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) • Kardiologische Struktur und Funktion werden durch Echokardiogramme und Messungen der Biomarker NT-proBNP und Troponin I im Serum untersucht • Echokardiogramme wurden in einem zentralen Echokardiographie-Labor ausgewertet und zu einem Zeitpunkt vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (z. B. *Screening*, *Baseline*) sowie zu Monat 9 und 18 durchgeführt • Blutproben zur Troponin I- und NT-proBNP-Biomarker-Bestimmung wurden zu den Zeitpunkten *Baseline*, Monat neun und 18 genommen Messung pharmakodynamischer Biomarker (Konzentrationsmessung von Transthyretin und Vitamin A) • Messung der pharmakodynamischen Biomarker Transthyretin, welches durch Patisiran in seiner Produktion gehemmt wird, und Vitamin A, welches von Transthyretin transportiert wird • Blutproben zur Vitamin A- und Transthyretin-Biomarker-Bestimmung wurden zu den Zeitpunkten *Baseline*, Tag null vor der ersten Dosis (*Predosing*), Woche drei, Woche 18, Woche 36 und neun und 18 Monaten genommen Vergleich der Anteile in den Behandlungsgruppen, welche die präspezifizierten Kriterien für eine rapide Krankheitsprogression treffen • Rückschlüsse auf die Krankheitsprogression der Patienten • Rapide Progression: ≥ 24 Punkte Erhöhung im mNIS+7 im Vergleich zur *Baseline* und gleichzeitige Progression des FAP-Stadiums nach neun Monaten Behandlungsdauer
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Dermale amyloide Ansammlungen werden als explorativer Endpunkt hinzugefügt, indem Hautstanzproben, welche bereits für IENFD und SGNFD genommen wurden, auf ihre amyloide Belastung untersucht werden • Ergänzung der Magnetresonanz-Neurographie als ein exploratives Ziel in Abständen von 6 Monaten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• mNIS+7 Progressionsrate (Mittelwert ± SD) für die Placebo-Gruppe wurde auf 24 ± 16 Punkte nach 18 Monaten Behandlung anhand von *natural history*-Daten von FAP-Patienten geschätzt • 154 Patienten ermöglichen eine 90 %ige Ergebnissicherheit für einen zweiseitigen t-Test mit einer 8,95-Punkte (37,5 %) Mittelwert-differenz zwischen Behandlungs- und Placeboarm in dem primären Endpunkt mit einem zweiseitigen alpha = 0,05

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei einer geschätzten vorzeitigen Studienabbruchrate von 25 % (aufgrund z. B. einer Lebertransplantation) beträgt die Fallzahl für die Studie ungefähr 200
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Keine Angabe **Vorzeitiger Studienabbruch:** <u>Abbruchregelungen für Patienten:</u> • Patienten waren jederzeit frei darin, aus jeglichem Grund die Behandlung mit dem Studienmedikament abzubrechen und die Studie zu verlassen, ohne Einfluss auf ihre weiterführende medizinische Behandlung <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Der Prüfarzt konnte aus folgenden Gründen die Behandlung mit der Studienmedikation beenden oder einen Patienten von der Studie ausschließen: • Protokollverletzung • Auftreten eines schwerwiegenden und untolerierbaren unerwünschten Ereignisses • Schwangerschaft • Bedarf einer laut Studienprotokoll nicht erlaubten Medikation • Anfrage für eine Beendigung der Behandlung mit dem Studienmedikament oder Anfrage für einen Widerruf der Einverständniserklärung • Schwerwiegender Mangel in der Compliance in Bezug auf die vom Protokoll geforderten Besuche zur Patisiran-Verabreichung (ab zwei ausgelassenen Verabreichungen) <u>Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines rapiden Progresses:</u> • Rapider Progress: Verschlimmerung um ≥ 24 Punkte im mNIS+7 und Progress im FAP-Stadium nach neun Monaten Behandlung im Vergleich zur *Baseline* • Patienten können in der Studie verbleiben und die laut Studienprotokoll vorgesehenen Untersuchungen durchlaufen <u>Möglichkeiten für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> • Der Patient erleidet einen laut Protokoll definierten rapiden Progress zu Monat neun und entscheidet die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig zu beenden, aber in der Studie zu verbleiben und die im Protokoll vorgesehenen Untersuchungen einschließlich der *Follow-Up* Untersuchung im Monat 18 wahrzunehmen • Der Patient oder der Prüfarzt entscheidet die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig zu beenden, aber der Patient erklärt sich einverstanden in der Studie zu verbleiben und die *Follow-up* Untersuchungen zu durchlaufen • Der Patient entscheidet nicht mehr an der Studie teilzunehmen und widerruft seine Einverständniserklärung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	• Patienten wurden durch das Interactive Response System (IRS) randomisiert • Verhältnis 2:1 (Patisiran:Placebo) • Das unverblindete Studienpersonal oder der Pharmazeut können die Randomisierung veranlassen; nur sie erhalten den Behandlungscode
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Stratifizierung nach:** • NIS (5-49 vs. 50-130)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Früher Krankheitsbeginn V30M (im Alter < 50 Jahre) vs. alle anderen Mutationen (einschließlich V30M mit spätem Krankheitsbeginn) • Vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren (Tafamidis oder Diflunisal) vs. keine vorgehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (*allocation concealment*) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** Durch IRS **Verblindung der Allokation** Methodenimmanent durch IRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	**Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IRS **Aufnahme in die Studie** Durch Prüfarzt
11	Verblindung	• Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals bezüglich der zugeteilten Intervention (Patisiran oder Placebo) • Lediglich der Pharmazeut bzw. das Personal, das für die Verteilung der Medikamente zuständig waren, blieben unverblindet
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Verblindung durch IRS** **Verblindet waren:** • Probanden/Patienten • Diejenigen, die die Behandlung/Intervention durchführten • Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten **Unverblindet waren:** • Der Pharmazeut bzw. das Personal, das für die Verteilung der Medikamente zuständig waren
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	• Verabreichung einer 200 ml Infusion in 70 min sowohl bei Placebo (normale Natriumchloridlösung) als auch Patisiran (siRNA spezifisch für Transthyretin in Lipidnanopartikeln in isotonischer Phosphat-gepufferter Natriumchloridlösung)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primär- und Sekundäranalyse:** • Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte war als Primäranalyse der MI/ANCOVA geplant • Nach Anpassungen gemäß FDA-Kommentaren (Juli bis August 2015) wurde die Primäranalyse mit dem MMRM-Modell durchgeführt • Analysen mit dem MI/ANCOVA dienten als Sensitivitätsanalysen **Studienpopulation** *Modified Intention-To-Treat* Population (mITT): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben *Per-Protocol Population* (PP): Alle randomisierten Patienten, 1) die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben, 2) die die mNIS+7 und Norfolk QOL DN Untersuchungen zur *Baseline* sowie zu Monat neun und 18 durchlaufen sind und 3) die keine starken Abweichungen vom Protokoll aufwiesen, welche einen Einfluss auf die Ableitung der Wirksamkeit ausüben würden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Safety Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben *PK Population*: Alle Patienten der *Safety Population*, bei denen mindestens eine PK-Konzentrationsbestimmung durchgeführt wurde
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Alter bei Randomisierung (≥ 65 vs. < 65) • Geschlecht (Mann vs. Frau) • Ethnie (weiß vs. nicht weiß) • Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) • NIS (< 50 vs. ≥ 50) • Genotyp (Früher Krankheitsbeginn V30M vs. Rest) • Vorhergehende Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren (ja vs. nein) • Genotyp (V30M vs. nicht-V30M) • FAP-Stadium (1 vs. ≥ 2)
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 225 Interventionsgruppe Patisiran: n = 148 Kontrollgruppe Placebo: n = 77 b) Alle randomisierten Patienten c) Alle randomisierten Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Patisiran-Arm (n = 148)** Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch • Unerwünschtes Ereignis (n = 3) • Tod (n = 5) • Protokollabweichungen (n = 1) • Krankheitsprogress (n = 1) • Zustimmung widerrufen (n = 1) Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch • Unerwünschtes Ereignis (n = 2) • Tod (n = 6) • Protokollabweichungen (n = 1) • Zustimmung widerrufen(n = 1) **Kontrollarm (n = 77)** Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch • Unerwünschtes Ereignis (n = 7) • Tod (n = 4) • Krankheitsprogress (n = 4) • Ärztliche Entscheidung (n = 2) • Zustimmung widerrufen (n = 1) Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch • Unerwünschtes Ereignis (n = 6) • Tod (n = 6)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ärztliche Entscheidung (n = 1) • Zustimmung widerrufen (n = 11)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Studienbeginn: 13. Dezember 2013 • Studienende: 17. August 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count; ANCOVA: *Analysis Of Covariance*, AST: Aspartat-Aminotransferase; ca.: circa; CMAP: Compound Muscle Action Potential; COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score*-31; L: Liter, EQ-5D: *Euro Quality of Life Questionaire* – 5 *Dimensions*; DMC: Data Monitoring Committee; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; HRdb: *Heart Rate Response to deep breathing*; IENFD: *Intraepidermal Nerve Fiber Density*; inkl.: inclusive; INR: *International Normalized Ratio*; IRS: *Interactive Response System*; IVRS: *Interactive Voice Response System*; ITT: *Intention-To-Treat Population*; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; LLN: Lower Limit of Normal; LNP: Lipidnanopartikel; MI: *Multiple Imputation*; mBMI: *modified Body Mass Index*; min: Minute(n); mind: mindestens; mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Scores* +7; NCS: Nerve Conduction Studies; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NIS-R: NIS-*Reflexes*; NIS-S: NIS-*Sensation*; NIS-W: NIS-*Weakness*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: *N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid*; PND: *Polyneuropathy Disability*; QST: *Quantitative Sensory Testing*; R-ODS: *Rash-built Overall Disability Scale*; SD: *Standard Deviation*; SGNFD: *Sweat Gland Nerve Fiber Density*; SMBG: *Self-Monitored Blood Glucose*, SNAP: Sensorisches Nervenaktionspotenzial (*Sensory Nerve Action Potential*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T10MWT: Timed 10-Meter Walk Test; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; VDT: Vibration Detection Threshold; Wo.: Woche(n)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

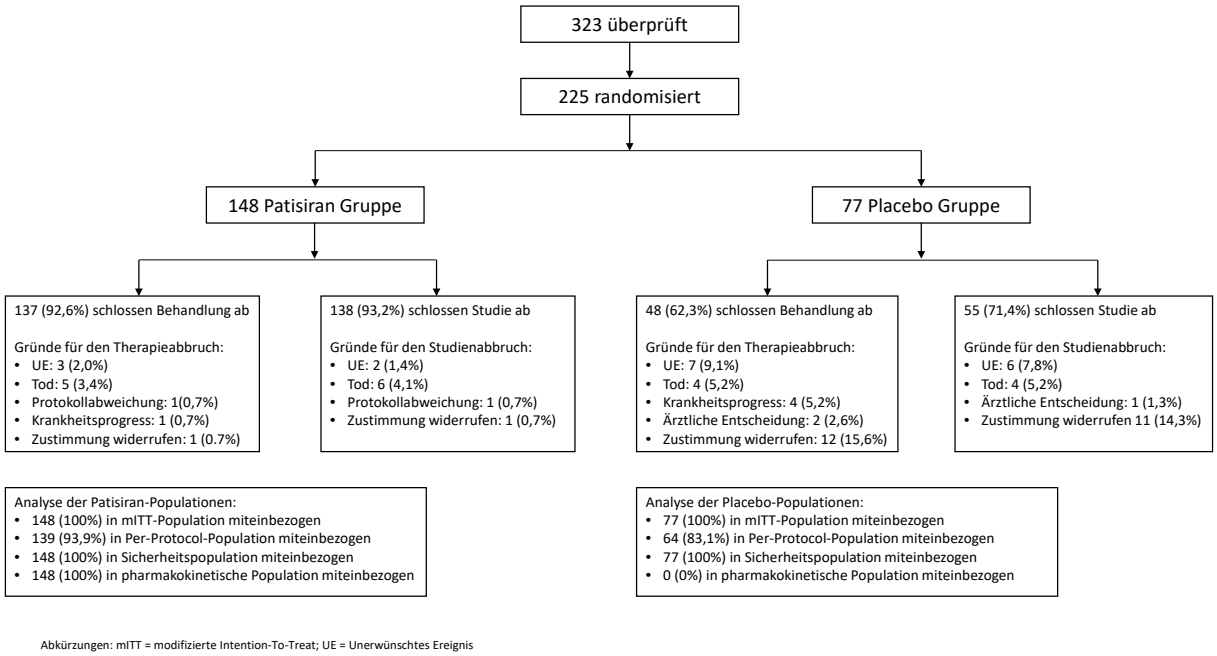

Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie APOLLO (ALN-TTR02-004)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APOLLO (ALN-TTR02-004)

Studie: APOLLO (ALN-TTR02-004)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll APOLLO (ALN-TTR02-004): A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evalutae the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) [79]	A
Studienbericht APOLLO (ALN-TTR02-004): A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evalutae the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) [7]	B
Statistischer Analyseplan APOLLO (ALN-TTR02-004): A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evalutae the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) [6]	C
Studienpublikation [80]	D
Studienregistereintrag APOLLO (ALN-TTR02-004) in ClinicalTrials.gov: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis [82]	E
Studienregistereintrag APOLLO (ALN-TTR02-004) im EU Clinical Trials Register: APOLLO - A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) [81]	F
Studienregistereintrag APOLLO (ALN-TTR02-004) in ICTRP WHO: APOLLO - A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) [84, 85]	G,H
Studienregistereintrag APOLLO (ALN-TTR02-004) in PharmNet.Bund: APOLLO - A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) [84, 85]	I

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C, D, E, F, G, H, I

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Patienten waren hinsichtlich der Studienintervention verblindet. Studienteilnehmer, die aufgrund einer schnell fortschreitenden Erkrankung die Einnahme der Studienmedikation abbrachen, verblieben bis zum Ende der Studie verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Sowohl Prüfärzte als auch sämtliche in den beteiligten Zentren Mitarbeiter waren der zugeteilten Intervention gegenüber verblindet. Lediglich die Mitarbeiter, die an der Herstellung, Ausgabe und Verabreichung der Studienmedikation beteiligt waren, waren unverblindet. An der Erfassung der Wirksamkeitsendpunkte waren der Prüfarzt und betreuendes Personal nicht beteiligt. Sämtliches Studienpersonal hatte keine Kenntnis über klinische Laborergebnisse, die eine Entblindung verursachen könnten (z.B. TTR-Level, Vitamin A-Werte, Funktionstests der Schilddrüse). Des Weiteren waren sämtliche Endpunkterheber hinsichtlich früherer im Rahmen der Studie erfasster Ergebnisse (z. B. zur *Baseline*, 9-Monats-Erhebung) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der APOLLO-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein *Interactive-Response bzw. Interactive-Voice-Response*-System (IRS/IVRS). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfärzte sowie sämtliches Personal, das an der Ergebniserhebung beteiligt war, waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine Prüfung der Darstellung aller relevanten Endpunkte legt nahe, dass es sich nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung handelt. Das Verzerrungspotenzial der Studie APOLLO ist somit als *niedrig* anzusehen.

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zur Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik, gemessen anhand des mNIS+7, wurden verblindet erhoben. Es handelt sich bei den Komponenten des mNIS+7 um objektive Messgrößen, so dass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und der Analyse der Daten als gering einzuschätzen ist. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik, gemessen anhand des NIS+7, wurden verblindet erhoben. Es handelt sich bei den Komponenten des NIS+7 um objektive Messgrößen, so dass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung der Daten als gering einzuschätzen ist. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Der mBMI, anhand dessen die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen wurde, ist eine objektive Messgröße. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der krankheitsbedingten Mobilität gemessen anhand des T10MWT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Der T10MWT, anhand dessen die Veränderung der krankheitsbedingten Mobilität gemessen wurde, wurde objektive erhoben und stellt somit eine objektive Messgröße dar. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der autonomen Symptomatik gemessen anhand des COMPASS-31

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Der zur Erhebung der autonomen Symptomatik verwendete und von den Studienteilnehmern selbst beantwortete Fragebogen COMPASS-31 ist als validiertes Prüfinstrument anzusehen. Die Auswertung der Daten des Fragebogens erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Die Rücklaufquoten der Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten lagen in beiden Studienarmen bei über 70 % der ITT-Population. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Die zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes verwendete und von den Studienteilnehmern selbst beantwortete EQ-5D VAS ist als validiertes Prüfinstrument anzusehen. Die Auswertung der durch die EQ-5D VAS-generierten Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten hatten in beiden Studienarmen über 70 % der ITT-Population ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS bewertet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der Bewegungsfähigkeit und der Schwere der Polyneuropathie anhand der FAP-Klassifizierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Die FAP- bzw. die PND-Klassifizierung, anhand denen die Veränderung der Bewegungsfähigkeit und der Schwere der Polyneuropathie gemessen wurde, erfolgt anhand der Notwendigkeit von Hilfsmitteln zur Fortbewegung und ist somit objektiv erfassbar. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Bei der NT-proBNP-Serumkonzentration, anhand derer die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen wurde, ist ein objektiver Parameter und wurde anhand objektiver Messmethoden bestimmt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des *Norfolk QoL*-DN

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Die Rücklaufquoten des *Norfolk QoL*-DN zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten lag im Kontrollarm unter 70 % der ITT-Population. Die geringen Rücklaufquoten im Kontrollarm können potenziell die Ergebnisse des Endpunktes verzerren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Der zur Erhebung gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendete und von den Studienteilnehmern selbst beantwortete *Norfolk QoL*-DN-Fragebogen ist als validiertes Prüfinstrument zu betrachten. Die Auswertung der Daten des Fragebogens erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Da die Rücklaufquoten des Fragebogens im Kontrollarm zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten weniger als über 70 % der ITT-Population betrugen, können die Ergebnisse des Endpunktes potenziell verzerrt sein. Da eine Verzerrung des Endpunktes somit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene abschließend als *hoch* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Die zur Erhebung der Invalidität verwendete und von den Studienteilnehmern selbst ausgefüllte R-ODS ist als validiertes Prüfinstrument zu betrachten. Die Auswertung der Daten der R-ODS erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Die Auswertung der durch die R-ODS generierten Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkt nach 18 Monaten hatten in beiden Studienarmen über 70 % der ITT-Population ihre Invalidität anhand der R-ODS bewertet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C

Die Auswertung der Ergebnisse der C-SSRS erfolgte auf Basis der *Safety*-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Intervention verblindet. Die verwendete C-SSRS, welche ein validiertes Instrument zur Erfassung von suizidalen Gedanken und Verhalten darstellt, ist als validiertes Prüfinstrument anzusehen. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip (*Safety*-Population) entsprechend. Die Auswertung der durch die C-SSRS generierten Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Nebenwirkungen – Auftreten von UE, SUE sowie von UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder die zum Tode führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Endpunkterheber waren sowohl gegenüber der Studienintervention als auch gegenüber ggf. früher erfassten Untersuchungsergebnissen verblindet. Sämtliches Studienpersonal hatte keine Kenntnis über klinische Laborergebnisse, die eine Entblindung verursachen könnten (z.B. TTR-Level, Vitamin A-Werte, Funktionstests der Schilddrüse).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zu den Nebenwirkungen wurden verblindet erhoben und anhand des MedDRA-Systems (Version 18.0) kodiert. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip (*Safety*-Population) entsprechend. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial der Nebenwirkungen auf Endpunktebene als *niedrig* bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: