

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Patisiran

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Zulassungsbegründende Studie.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	13
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte	13
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	14
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	22
2.5.4 Statistische Methoden.....	24
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	26
2.6.2 Mortalität.....	29
2.6.3 Morbidität.....	30
2.6.4 Lebensqualität	34
2.6.5 Sicherheit	34
2.6.6 Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte	39
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	41
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Patisiran	41
3.2 Design und Methodik der Studie	41
3.3 Wirksamkeit	41
3.4 Lebensqualität	42
3.5 Sicherheit.....	43
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
5 Zusammenfassung der Bewertung	45
Referenzen	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der APOLLO-Studie.....	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in der APOLLO-Studie.....	12
Tabelle 3:	Wesentliche Änderungen am globalen Protokoll.....	12
Tabelle 4:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der APOLLO-Studie.....	13
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	14
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	20
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	20
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der APOLLO-Studie	22
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der APOLLO-Studie.....	22
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der APOLLO-Studie.....	23
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben zur APOLLO-Studie.....	26
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation der APOLLO-Studie zu Baseline	27
Tabelle 13:	Veränderung des mNIS+7 von Baseline zu 18 Monaten (primärer Endpunkt).....	30
Tabelle 14:	Veränderung der Ganggeschwindigkeit von Baseline zu 9 und 18 Monaten.....	31
Tabelle 15:	Veränderung des COMPASS-31 von Baseline zu 9 und 18 Monaten	31
Tabelle 16:	Veränderung in PND-Score und FAP-Stadium von Baseline zu 9 und 18 Monaten.....	32
Tabelle 17:	Veränderung der EQ VAS von Baseline zu 9 und 18 Monaten	33
Tabelle 18:	Veränderung des R-ODS von Baseline zu 9 und 18 Monaten.....	33
Tabelle 19:	Veränderung des Norfolk QoL-DN von Baseline zu 9 und 18 Monaten.....	34
Tabelle 20:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE.....	35
Tabelle 21:	UE mit Inzidenz ≥ 10 %.....	35
Tabelle 22:	Schwere UE mit Inzidenz ≥ 2 %	36
Tabelle 23:	SUE mit Inzidenz ≥ 2 %.....	37
Tabelle 24:	Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS).....	38
Tabelle 26:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie APOLLO.....	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Veränderung des mNIS+7 nach 18 Monaten in Subgruppen	39
Abbildung 2:	Veränderung des Norfolk-QoL-DN nach 18 Monaten in Subgruppen.....	40

Abkürzungsverzeichnis

10-MWT	Timed 10 Meter Walk Test
Σ5 NC	Sum of 5 Nerve Conduction Tests
COMPASS 31	Composite Autonomic Symptom Score 31
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ VAS	Euro Quality Visual Analogue Scale
FAP	Familial amyloidotic polyneuropathy, auch: hATTR amyloidosis with polyneuropathy
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR	hereditäres Amyloid Transthyretin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
mBMI	Modifizierter Body Mass Index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT	Modifizierte Intention-To-Treat-Population
MMRM	Mixed-Effects Model with Repeated Measures
mNIS+7	Modified Neurologic Impairment Score +7
m/s	Meter pro Sekunde
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCS	Nerve Conduction Studies
NIS	Neurologic Impairment Score

NIS-W	Neurologic Impairment Score – Weakness
NT-proBNP	N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PND	Polyneuropathy Disability
PP	Per Protocol
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QST	Quantitative Sensory Testing
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Score
SAP	Statistischer Analyseplan
SEM	Standard Error of the Mean
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
V30M	Valin-Methionin-Mutation an Position 30
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Patisiran in seiner Sitzung am 19. Dezember 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. September 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

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

1 Einführung

Die hereditäre Transthyretin-(TTR)-vermittelte Amyloidose (hATTR) ist mit weltweit etwa 50.000 Betroffenen eine seltene Erkrankung, die durch Mutationen im TTR-Gen verursacht wird. Bei TTR handelt es sich um ein Protein, das vor allem in der Leber gebildet wird. Die wesentliche Funktion von TTR ist der Transport von Vitamin A. Durch Mutationen des Gens kann es zur Destabilisierung des Proteins kommen und in der Folge zur Bildung von Amyloid-Fibrillen und Plaque, die sich an verschiedenen Stellen im Körpergewebe (z. B. peripheres/zentrales Nervensystem, Herz, Gastrointestinaltrakt) ablagern [8].

Die Erkrankung manifestiert sich in Polyneuropathien oder Kardiomyopathien, wobei ein großer Teil der Patienten Beschwerden aus beiden Bereichen aufweist. Zum Spektrum der polyneuropathischen Beschwerden zählen Empfindungsstörungen und Empfindungsverlust in Füßen und Händen (der zu Verbrennungen führen kann), Muskelatrophie in den Gliedmaßen und autonome Dysfunktionen, z. B. mit schweren gastrointestinalen Beschwerden. Die Erkrankung ist progredient. Stadium 1 ist gekennzeichnet von milden neuropathischen Symptomen in den unteren Gliedmaßen ohne Einschränkung der Bewegungsfähigkeit. In Stadium 2 ist eine Gehhilfe zur Aufrechterhaltung der Bewegungsfähigkeit notwendig und in Stadium 3 sind die Patienten bettlägerig oder auf einen Rollstuhl angewiesen. Das mediane Überleben wird – basierend auf wenigen Daten – auf etwa 5 bis 15 Jahre geschätzt [6].

Als Therapieoptionen bei hATTR kommen eine Lebertransplantation oder eine medikamentöse Therapie in Frage. Eine Lebertransplantation kann bei Patienten mit frühem Erkrankungsalter, kurzer Erkrankungsdauer und einer V30M-Mutation zu einem langsameren Progress führen. Zur medikamentösen Therapie der hATTR werden Tafamidis und Diflunisal eingesetzt und können nach den vorliegenden Daten zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der neuropathischen Symptome (für Tafamidis eingeschränkt auf Patienten im Stadium 1) führen. Diflunisal hat keine Zulassung für die Behandlung von hATTR und wird nur Off-Label eingesetzt. Tafamidis hat eine Zulassung zur Behandlung von hATTR-Patienten mit Polyneuropathie im frühen Stadium durch die EMA [6,8].

Patisiran ist ein RNAi-Therapeutikum, das an das für die Herstellung von TTR zuständige Genmaterial bindet und es blockiert. Dadurch wird weniger fehlerhaftes TTR und in der Folge auch weniger Amyloid gebildet. Durch die Verringerung von Amyloidablagerungen sollen auch die dadurch verursachten Beschwerden verringert und der Krankheitsprogress aufgehalten werden.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Patisiran (Onpattro®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- hereditäre Transthyretin-vermittelte (hATTR) Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

2.2 Zulassungsbegründende Studie

- 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

2.3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier zu Patisiran [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie APOLLO [3,4,5]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Patisiran basieren auf der Zulassungsstudie APOLLO. Die Studie und die Intervention werden in den folgenden beiden Tabellen charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der APOLLO-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Die APOLLO-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (2:1) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran bei Patienten (N = 225) mit hereditärer Transthyretin-vermittelter (hATTR) Amyloidose mit Polyneuropathie im Vergleich zu Placebo. Als primäres Zielkriterium wurde die Veränderung im modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) nach 18 Monaten Behandlung definiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach NIS-Score (5–49 vs. 50–130), früherer Krankheitstyp mit Valin30Methionin (V30M) (< 50 Jahre) vs. andere Mutationen und frühere Tetramer-Einnahme (ja vs. nein). Die Studie umfasste folgende Studienperioden: • Screening: Tage -42 bis -1 • Behandlungsperiode: Tag 0 bis Woche 79–80 oder 18 Monate • Nachbeobachtung: Möglichkeit, an einer open-label Verlängerungsstudie (ALN-TTR-02-006) teilzunehmen Die Studie ist abgeschlossen.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Männer oder Frauen im Alter von 18 bis 85 Jahren • hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie • NIS von 5 bis 130 und PND-Score $\leq 3b$ • Nerve Conduction Studies (NCS) Score ≥ 2 • Karnofsky Performance Status ≥ 60 % Wesentliche Ausschlusskriterien • Frühere oder geplante Lebertransplantation • Andere Ursachen für sensomotorische oder autonome Neuropathie • Primäre Amyloidose oder leptomeningale Amyloidose • Diabetes Typ I oder Diabetes Typ II ≥ 5 Jahre • Vitamin B12 unterhalb der unteren Normalgrenze • Unbehandelter Hypo- oder Hyperthyroidismus • HIV-positiv • Einnahme systemischer antiviraler oder antimikrobieller Medikamente • Maligne Erkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre (außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Karzinoma in situ der Zervix, erfolgreich behandelt) • New York Heart Association Score > 2 oder akutes Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten oder instabile Angina oder unkontrollierte kardiale Arrhythmie • Einnahme von Tafamidis, Doxycyclin, Tauroursodeoxycholsäure, Diflunisal; bei früherer Einnahme Wash-Out vor Studienbeginn • Verbleibende Lebenserwartung < 2 Jahre
Intervention und Zahl der Patienten	323 Patienten gescreent 225 Patienten randomisiert: • Interventionsgruppe (Patisiran): N = 148 • Kontrollgruppe (Placebo): N = 77
Ort und Zeitraum der Durchführung	Ort 44 Studienzentren in 19 Ländern (Amerika, Asien, Europa) Studienzeitraum • Dezember 2013 bis August 2017; 18 Monate Behandlungsdauer • Einschluss erster Patient: 23. Dezember 2013

Charakteristikum	Beschreibung
	• Letzte Visite des letzten Patienten: 17. August 2017
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Veränderung des modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) nach 18 Monaten Sekundäre Endpunkte • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy) (erster sekundärer Endpunkt) • Neurologische Einschränkungen – Schwäche (NIS-W) • Invalidität (Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)) • Körperliche Funktionsfähigkeit (Timed 10 Meter Walk Test (10-MWT)) • Modifizierter Body Mass Index (mBMI) • Autonome Funktionsbeeinträchtigung (Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31)) Explorative Endpunkte • Anteil der Patienten mit schneller Krankheitsprogression (≥ 24 Punkte auf dem mNIS+7-Score und Progress im FAP-Stadium) • Neurologische Einschränkungen (NIS+7) • Griffstärke mit Dynamometer in dominanter Hand • Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D mit EQ VAS) • Neurologische Funktionen: Nervenleitung, quantitative sensorische Testung (QST), Vibrationserfassung, Pulsvariabilität bei tiefem Einatmen, lageabhängiger Blutdruck • Sensorische und autonome Innervation • Mobilität mit Krankheitsstadium und Polyneuropathy Disability Score (PND) • Kardiale Parameter: Echokardiogramm, Troponin, N-Terminal Prohormon B-Typ natriuretische Peptide • Pharmakodynamik • Nervenschäden der unteren Gliedmaßen erfasst mit magnetischer Resonanz-Neurographie (nur in Frankreich und Deutschland)
Subgruppenanalysen	Im SAP definierte Subgruppenanalysen: • Alter (< 65, ≥ 65) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnizität (weiß, andere) • Region (Nordamerika, Westeuropa, andere) • Neurologic Impairment Score (< 50, ≥ 50) • V30M-Genotyp-Kategorie (V30M-Frühform, andere) • Genotyp (V30M, andere) • Frühere Tetramer-Medikation (ja, nein) • FAP-Stadium (1, 2, 3)

Abkürzungen: COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score; EQ-5D: EuroQOL-5 Dimensions; EQ VAS: EuroQoL visual analogue scale; FAP: Familial Amyloidotic Polyneuropathy; HIV: Human Immunodeficiency Virus; mBMI: Modified Body Mass Index; mNIS: Modified Neuropathy Impairment Score; NCS: Nerve Conduction Studies; NIS: Neuropathy Impairment Score; NT-proBNP: N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide; PND: Polyneuropathy Disability; QoL-DN: Quality of Life – Diabetic Neuropathy; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale; TTR: Transthyretin

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der APOLLO-Studie

Intervention ¹⁾	Kontrolle ¹⁾
Patisiran 0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht in 0,9 % Kochsalzlösung über 70 Minuten intravenös alle 3 Wochen	Kochsalzlösung alle 3 Wochen
Nicht erlaubte Begleitmedikation - Die unter den Ausschlussgründen aufgeführten Medikamente - Teilnahme an anderer Medikamentenstudie - Kortikosteroide, außer solche, die zur Behandlung einer Infusionsreaktion oder topisch oder als Inhalation verabreicht wurden Erlaubte Begleitmedikation - Alle anderen Medikamente außer den oben aufgeführten waren erlaubt.	

¹⁾ Es gab nach 9 Monaten Studiendauer eine geplante Erfassung der Endpunkte. Dabei wurde Patienten mit deutlicher Krankheitsverschlechterung (definiert als ≥ 24 Punkte auf dem mNIS+7 und Verschlechterung im FAP-Stadium) angeboten, die Studienmedikation abubrechen und auf den lokalen Behandlungsstandard für hATTR zu wechseln. Die Endpunkte wurden für diese Patienten wie geplant erhoben, sofern sie nicht die Studienteilnahme abbrachen.

Protokolländerungen

Das ursprüngliche Protokoll wurde am 15. August 2013 finalisiert. Ein Patient wurde unter diesem Protokoll eingeschlossen. Danach gab es 5 Änderungen am globalen Protokoll (siehe Tabelle 3) und darüber hinaus Protokolländerungen für einzelne Länder.

Tabelle 3: Wesentliche Änderungen am globalen Protokoll

Version	Datum	Wesentliche Änderungen
1.0	15. August 2013	-
2.0	18. Oktober 2013 Nach Einschluss des ersten Patienten	Anordnung der sekundären Endpunkte für das hierarchische Testen: NIS-W und 10-MWT wurden in der Reihenfolge nach oben verschoben, EQ-5D nur noch explorativer Endpunkt
3.0	21. März 2014 Anzahl der eingeschlossenen Patienten unklar	Änderung/Präzisierung von Einschlusskriterien
4.0	24. April 2014 Anzahl der eingeschlossenen Patienten unklar	Screening-Zeitraum von 28 auf 42 Tage gesetzt
5.0	04. August 2014 Anzahl der eingeschlossenen Patienten unklar	Änderung/Präzisierung von Einschlusskriterien, u. a. maximaler PND-Score von $\leq 3b$
6.0	08. September 2015 Anzahl der eingeschlossenen Patienten unklar	Möglichkeit, dass Patienten, die die Studienmedikation abbrechen, dennoch in der Studie verbleiben

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

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

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

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der APOLLO-Studie

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7) (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein
Polyneuropathische Symptomatik (NIS+7)		Ja	Nein
Ernährungszustand (mBMI)		Ja	Nein
Körperliche Funktionalität (10-MWT)		Ja	Ja
Autonome Funktionsbeeinträchtigung (COMPASS-31)		Ja	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ VAS)		Ja	Ja
Mobilität (FAP-Stadium)		Ja	Ja
Mobilität (PND-Score)		Nein	Ja
Invaliditätsgrad (R-ODS)		Ja	Ja
Kardiale Symptomatik (NT-proBNP-Serumkonzentration)		Ja	Nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN)	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten		Ja	Ja

Abkürzungen: 10-MWT: Timed 10 Meter Walk Test; COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score; EQ VAS: EuroQoL visual analogue scale; FAP: Familial Amyloidotic Polyneuropathy; mBMI: Modified Body Mass Index; mNIS: Modified Neuropathy Impairment Score; NIS: Neuropathy Impairment Score; NT-proBNP: N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide; PND: Polyneuropathy Disability; QoL-DN: Quality of Life – Diabetic Neuropathy; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale

Mit dem Nutzendossier zu Patisiran legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

- Polyneuropathische Symptomatik erfasst mit mNIS+7 und NIS+7: Einschätzung siehe Tabelle 5
- Ernährungszustand erfasst mit mBMI: Der mBMI berechnet sich aus dem Produkt aus BMI und dem Serumalbumin-Spiegel (Gramm/Liter). Dieser Endpunkt ist nicht patientenrelevant in dem Sinne, dass er abbildet, wie sich ein Patient fühlt, Funktionen wahrnehmen kann oder überlebt.
- Kardiale Symptomatik erfasst mit NT-proBNP-Serumkonzentration: Dieser Endpunkt ist nicht patientenrelevant in dem Sinne, dass er abbildet, wie sich ein Patient fühlt, Funktionen wahrnehmen kann oder überlebt.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet (Tabelle 5).

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7) (primärer Endpunkt)
Operationalisierung	Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung (Fremdbeurteilung) und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen: Muskelschwäche, Einschränkungen der Muskelreflexe, Empfindungsverlust, Störungen der Reizweiterleitung und autonome Dysfunktion. Der mNIS+7 besteht entsprechend aus den folgenden 5 Domänen: 1. NIS-Weakness (maximal 192 Punkte): Der NIS-Weakness erfasst Beeinträchtigungen für kraniale Nerven (3. und 6. Hirnnerv, Gesicht, Gaumen, Zunge) und Muskelschwäche (Atmung, Nackenflexion, Schulterabduktion, Brachioradialis, Ellbogenflexion, Ellbogenextension, Handgelenksflexion, Handgelenkextension, Fingerflexion, Fingerspreizen, Daumenabduktion, Hüftflexion, Hüftextension, Knieflexion, Knieextension, Knöcheldorsiflexion, Knöchelplantarflexion, Zehenextension, Zehenflexion). Für jede dieser 24 Komponenten können auf einer 8-stufigen Skala 0 (normal) bis 4 (Paralyse) Punkte vergeben werden, jeweils für die rechte und die linke Körperseite, d. h. es sind maximal 192 Punkte möglich. 2. NIS-Reflexes (maximal 20 Punkte): Der NIS-Reflexes erfasst Beeinträchtigungen der Reflexe für Bizeps brachii, Trizeps brachii, Brachioradialis, Quadriceps femoris und Trizeps surae. Für jede dieser 5 Komponenten werden auf einer 3-stufigen Skala 0 (normal) bis 2 (abwesend) Punkte vergeben, jeweils für die rechte und die linke Körperseite, d. h. es sind maximal 20 Punkte möglich. Bei Patienten über 60 Jahren wird die Abwesenheit von Reflexen als normal eingestuft. 3. Quantitative Sensory Testing (QST) (maximal 80 Punkte): Der QST misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit an 10 Körperstellen (einseitig) als prozentuale Abweichung von Referenzwerten. Für die Abweichung werden auf einer 3-stufigen Skala 0 (< 95. Perzentil) bis 2 (≥ 99. Perzentil) Punkte vergeben. 4. Summe aus 5 Nervenleitungstests ($\Sigma 5$ NC) (maximal 10 Punkte): Die $\Sigma 5$ NC misst die Nerven-/Reizweiterleitung (ulnares Muskelsummenpotential, peroneales Muskelsummenpotential, tibiales Muskelsummenpotential, surales sensorisches Nervenaktionspotential, ulnares sensorisches Nervenaktionspotential) und stellt die Ergebnisse als Normabweichungen von Perzentilen dar (adjustiert für Alter,

Endpunktkategorie Morbidität	
	Geschlecht, Größe und Gewicht). Die Perzentilwerte werden in ein Punktesystem von 0 ($> 5.$ Perzentil) bis 2 ($\leq 1.$ Perzentil) überführt. 5. Lageabhängiger Blutdruck (maximal 2 Punkte): Der lageabhängige Blutdruck wird bei Wechsel in die aufrechte Körperlage gemessen und soll das Risiko des Orthostase-Syndroms abbilden. Die Blutdruckveränderung wird in ein Punktesystem von 0 (> -20 mmHg) bis 2 (≤ -30 mmHg) überführt. Der maximale Wert des mNIS+7 beträgt 304 Punkte (höhere Werte bedeuten stärkere Einschränkungen). Im Dossier werden ergänzend binäre Auswertungen mit den Cut-Off-Werten 0 und 2 dargestellt. Zur Bestimmung des Scores nach 9 und 18 Monaten sollte der Test zweimal hintereinander im Abstand von mindestens 24 Stunden und höchstens 7 Tagen durchgeführt werden. Der Durchschnittswert beider Messungen wurde als Ergebnis benutzt. Erhebungszeitpunkte Der mNIS+7 wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten durchgeführt. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Validität Der mNIS+7 ist eine modifizierte Version des NIS+7, der wiederum eine erweiterte Version des NIS ist. Die Modifizierung beruht auf einer retrospektiven Auswertung von Daten von 97 unbehandelten hATTR-Patienten [13]. Dabei ergaben sich Mängel des NIS+7 hinsichtlich der validen Erfassung von Empfindungsstörungen, autonomen Dysfunktionen und neurophysiologischen Testabweichungen, aufgrund derer eine Modifizierung des NIS+7 vorgeschlagen wurde. Eine vollständige Validierung des mNIS+7 wurde nicht vorgenommen. Auch für die dem mNIS+7 zugrunde liegenden Skalen (NIS und NIS+7) wurden keine aussagekräftigen Validierungsstudien vorgelegt. Daten zur MID liegen nicht vor. Zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds wurde für das Dossier die Effektstärke (Hedges' g) berechnet. Patientenrelevanz Der mNIS+7-Gesamtscore berechnet sich aus den Subkomponenten zu Muskelschwäche, Einschränkungen der Muskelreflexe, Empfindungsverlust, Störungen der Reizweiterleitung und autonomer Dysfunktion, welche teils als Fremdbeurteilung, teils als (semi-)objektive Tests erfasst werden und somit nicht direkt die Relevanz möglicher Einschränkungen für den Patienten abbilden: NIS-Weakness: Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskeln auf einer 8-stufigen Skala eingeschätzt. Ob und inwieweit mögliche Funktionseinschränkungen für Patienten relevant sind, wird durch den NIS nicht direkt abgebildet. Dies gilt insbesondere für die niedrigen Ausprägungen der Skala (zu Baseline lag der mittlere Score bei 29 bzw. 33 von maximal 192 für die Patienten der Placebo- bzw. Patisiran-Gruppe). NIS-Reflexes: Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskelreflexe auf einer 3-stufigen Skala eingeschätzt. Ob und inwieweit mögliche Einschränkungen von Muskelreflexen für Patienten relevant sind, wird durch den NIS nicht direkt abgebildet. Die fragliche Patientenrelevanz zeigt sich auch daran, dass in der Auswertung des

Endpunktkategorie Morbidität	
	Scores bei Patienten über 60 Jahren das völlige Fehlen von Muskelreflexen als Normalzustand angesehen und entsprechend bewertet wird. QST: Basierend auf standardisierten Berührungs-/Hitzereizen werden die Schwellenwerte von Patienten mit Referenzwerten verglichen und eingestuft. Ob und inwieweit Patienten mögliche Einschränkungen der Sensibilität als relevant ansehen, wird nicht direkt abgebildet. Σ5 NC: Basierend auf 5 Nerven-/Reizweiterleitungstests werden die Ergebnisse der Patienten als Abweichungen von Normwerten dargestellt. Ob und inwieweit Patienten mögliche Einschränkungen der Nerven-/Reizweiterleitung als relevant ansehen, wird nicht direkt abgebildet. Lageabhängiger Blutdruck: Basierend auf einer Messung des Blutdrucks nach einer Lageänderung werden Patienten in 3 Kategorien eingestuft (je nach Höhe der Blutdruckänderung). Ob und inwieweit Patienten diese Veränderungen des Blutdrucks als relevant ansehen, wird nicht direkt abgebildet. Zusammenfassend berücksichtigen der mNIS+7 und der NIS+7 Parameter, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Hinreichende Informationen zur Beurteilung der Validität des mNIS+7 liegen nicht vor. Bezüglich NIS+7 muss von einer mangelnden Validität ausgegangen werden. Die Ergebnisse des primären Endpunkts mNIS+7-Gesamtscore werden ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Die im Dossier dargestellten Responderanalysen werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund der fraglichen Patientenrelevanz und Validität des mNIS+7 sowie der fehlenden Validierung der Schwellenwerte.
Endpunkt	Körperliche Funktionalität (10-MWT)
Operationalisierung	Der 10-Meter-Gehtest (10-MWT) soll die körperliche Funktionalität der Patienten erfassen. Dabei wird die Geschwindigkeit (in Meter pro Sekunde) gemessen, in der Patienten eine Strecke von 10 Metern ohne fremde Hilfe zurücklegen können. Der Einsatz von Gehhilfen war dabei erlaubt. Zur Bestimmung des Scores nach 9 und 18 Monaten sollte der Test zweimal hintereinander im Abstand von mindestens 24 Stunden und höchstens 7 Tagen durchgeführt werden. Der Durchschnittswert beider Messungen wurde als Ergebnis benutzt. Erhebungszeitpunkte Der 10-MWT wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten durchgeführt. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Angaben zu den genauen Bedingungen der Testdurchführung (z. B. Start aus dem Stand oder gehend) fehlen. Validität und Patientenrelevanz Der 10-MWT ist eine valide und reliable Methode zur Erfassung der Gehgeschwindigkeit, sofern die Testbedingungen vorab eindeutig definiert sind [9,15]. In dem Zusammenhang wird kritisch angemerkt, dass keine Informationen zur Testdurchführung vorliegen und damit die Durchführungsvalidität unklar ist. Zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds wurde für das Dossier die Effektstärke (Hedges' g) berechnet. Bezüglich der Patientenrelevanz wird auf den Zusammenhang von Gehgeschwindigkeit und körperlicher Funktionsfähigkeit bzw. der Relevanz für Alltagsaktivitäten verwiesen, z. B. eine Mindestgeschwindigkeit, um Straßen gefahrlos überqueren zu können, oder

Endpunktkategorie Morbidität	
	Alltagsaktivitäten im Haushalt durchführen zu können. Die Bestimmung konkreter Mindest-Gehgeschwindigkeiten, die zur Durchführung bestimmter Aktivitäten notwendig sind, ist allerdings abhängig von Setting und Population [11]. Bei Personen mit geringer Gehgeschwindigkeit kann der 10-MWT als ein Maß für eine beeinträchtigte Gehfähigkeit angesehen werden und patientenrelevant sein. Die Ergebnisse zum 10-MWT werden dargestellt, mit der Einschränkung, dass die Patientenrelevanz der Ergebnisse für die hier betrachtete Population nicht explizit gezeigt wurde.
Endpunkt	Autonome Funktionsbeeinträchtigung (COMPASS-31)
Operationalisierung	Der COMPASS-31 ist ein Patientenfragebogen, der Vorliegen, Häufigkeit, Schweregrad und zeitliche Entwicklung verschiedener autonomer Dysfunktionen in den vergangenen 12 Monaten mit 31 Fragen erfasst. COMPASS-31 enthält die Domänen: • orthostatische Intoleranz (4 Fragen, 40 Punkte) • vasomotorische Funktion (3 Fragen, 5 Punkte) • sekretomotorische Funktion (4 Fragen, 15 Punkte) • gastrointestinale Funktion (12 Fragen, 25 Punkte) • Blasenfunktion (3 Fragen, 10 Punkte) • pupillomotorische Funktion (5 Fragen, 5 Punkte). Die einzelnen Fragen haben unterschiedliche Antwortmöglichkeiten (2–7stufig), die nach einem vorgegebenen Schema in einen Gesamtwert von 0 (keine Beschwerden) bis 100 (maximale Beschwerden) umgerechnet werden [12]. Erhebungszeitpunkte Der COMPASS-31 wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten erhoben. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es ist unklar, ob der Bezugszeitraum für die Studie angepasst wurde. Validität und Patientenrelevanz Der Gesamtscore des COMPASS-31 wies in einer Population von 66 Patienten mit neurologischen Beschwerden gute Werte für interne Validität, Test-Retest- und Konstruktvalidität auf [14]. Angaben zu Veränderungssensitivität und MID liegen nicht vor. Zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds wurde für das Dossier die Effektstärke (Hedges' g) berechnet. Für den COMPASS-31 machen Patienten Angaben zu Häufigkeit und Schweregrad verschiedener Symptome/Funktionseinschränkungen. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant eingestuft.
Endpunkt	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ VAS)
Operationalisierung	Die EQ VAS (Bestandteil des EQ-5D) ist eine indikationsübergreifende visuelle Analogskala, auf der Patienten selbst ihren aktuellen Gesundheitszustand bewerten. Der Wertebereich reicht von 0 (schlechtestmöglich) bis 100 (bestmöglich). Erhebungszeitpunkte Die EQ VAS wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten erhoben. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Validität und Patientenrelevanz Die EQ VAS wird als valide eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen. Es liegen keine Informationen zur MID der EQ VAS bei Patienten mit hATTR vor. Zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds wurde für das Dossier die Effektstärke (Hedges' g) berechnet.
Endpunkt	Mobilität (FAP-Stadium)
Operationalisierung	Das FAP-Stadium soll die aktuelle Gehfähigkeit des Patienten per Fremdbeurteilung erfassen. Es werden dafür 4 Stadien unterschieden: • Stadium 0: Keine Beschwerden • Stadium 1: Keine Einschränkungen der Mobilität, aber milde Beschwerden (z. B. Muskelschwäche, Empfindungsstörungen) • Stadium 2: Mobilität nur mit Gehhilfe • Stadium 3: Mobilität nur mit Rollstuhl oder bettlägerig Erhebungszeitpunkte Das FAP-Stadium wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten erhoben. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Es fehlen Angaben, wie die Beschwerden in Stadium 1 genau erhoben wurden. Validität und Patientenrelevanz Die Zuordnung zu den FAP-Stadien 1–3 erfolgt hinsichtlich der Notwendigkeit von Hilfsmitteln zur Aufrechterhaltung der Mobilität anhand objektiver Kriterien und wird als valide angesehen. Ebenso wird ein Wechsel zwischen diesen Stadien als klinisch relevante Veränderung eingeschätzt. Die Notwendigkeit von Gehhilfen oder eines Rollstuhls zur Aufrechterhaltung von Mobilität ist patientenrelevant. Für das Dossier wurden Responderanalysen berechnet (verbessert versus unverändert/verschlechtert und verbessert/unverändert versus verschlechtert). Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. Aufgrund der Ungleichverteilung der fehlenden Werte zwischen den Studienarmen und dem daraus folgenden hohen Verzerrungspotential (siehe Tabelle 10) werden diese Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
Endpunkt	Polyneuropathy Disability (PND) Score
Operationalisierung	Der PND-Wert soll die aktuelle Gehfähigkeit des Patienten per Fremdbeurteilung erfassen. Es werden dafür 5 Stadien unterschieden: • Stadium 1 – Sensorische Störungen in den Gliedmaßen ohne motorische Störung • Stadium 2 – Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig • Stadium 3A – Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke • Stadium 3B – Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken • Stadium 4 – Rollstuhl notwendig oder bettlägerig. Erhebungszeitpunkte Der PND wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten erhoben. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Validität und Patientenrelevanz Die Zuordnung zu den PND-Stadien erfolgt anhand objektiver Kriterien und wird als valide angesehen. Ein Wechsel zwischen diesen Stadien und (aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs) ein Verbleib in einem Stadium wird als klinisch relevant eingeschätzt. Insbesondere die Notwendigkeit von Gehhilfen oder eines Rollstuhls (d. h. ab Einschränkungen ab Stadium 3a) zur Aufrechterhaltung von Mobilität ist patientenrelevant.
Endpunkt	Körperliche Funktionsfähigkeit anhand der Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)
Operationalisierung	Die R-ODS soll die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten erfassen. Der Fragebogen hat 24 Fragen zu Alltagsaktivitäten (z. B. Ankleiden, Waschen, Putzen, Einkaufen), deren Ausführbarkeit auf einer dreistufigen Skala (möglich ohne Probleme, möglich mit Problemen, nicht möglich) von den Patienten angegeben wird. Der Gesamtscore reicht von 0 (maximale Einschränkung) bis 48 Punkten (keine Einschränkung). Erhebungszeitpunkte Die R-ODS wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten erhoben. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Validität und Patientenrelevanz Reliabilität und Konstruktvalidität der R-ODS konnten bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie gezeigt werden [7]. Angaben zur Reliabilität bei Patienten mit hATTR liegen (in Form einer Posterpräsentation) vor, allerdings basieren diese auf den Patienten der vorliegenden APOLLO-Studie. Angaben zu Veränderungssensitivität und MID liegen nicht vor. Zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds wurde für das Dossier die Effektstärke (Hedges' g) berechnet. Die Fähigkeit, Alltagsaktivitäten auszuführen, ist patientenrelevant.

Abkürzungen: 10-MWT: Timed 10 Meter Walk Test; COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score; EQ VAS: EuroQoL visual analogue scale; FAP: Familial Amyloidotic Polyneuropathy; MID: Minimal Important Difference; mNIS: Modified Neuropathy Impairment Score; NIS: Neuropathy Impairment Score; PND: Polyneuropathy Disability; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN)
Operationalisierung	Der Norfolk-QoL-DN ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie. Der Fragebogen umfasst 35 Fragen bezogen auf die vergangenen 4 Wochen und wird in 5 Domänen unterteilt: • Physische Funktionen / Funktionen der großen Nervenfasern (15 Fragen, -4 bis 56 Punkte) • Symptome (8 Fragen, 0 bis 32 Punkte) • Alltagsaktivitäten (5 Fragen, 0 bis 20 Punkte) • Autonome Funktionen (3 Fragen, 0 bis 12 Punkte) • Funktionen der kleinen Nervenfasern (4 Fragen, 0 bis 16 Punkte) Die Ergebnisse der einzelnen Fragen werden in einem Gesamtwert dargestellt, der Werte von -4 (bester) bis 136 (schlechtester) annehmen kann. Erhebungszeitpunkte Der Norfolk-QoL-DN wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten erhoben. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, modifizierte ITT-Population
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Validität Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde ursprünglich für Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickelt. Für die Indikation hATTR wurden Validität (Konstrukt-, konvergente und diskriminante Validität) und Test-Retest-Reliabilität des Norfolk-QoL-DN in einer Studie mit 61 Patienten und 16 gesunden Kontrollen untersucht und mit akzeptablen Werten bestätigt [16]. Angaben zu Veränderungssensitivität und MID liegen nicht vor. Zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds wurde für das Dossier die Effektstärke (Hedges' g) berechnet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Abkürzungen: MID: Minimal Important Difference

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	UE wurden erfasst, sofern sie während der Behandlung (ab der ersten Dosis) bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Zu Baseline bereits bestehende UE wurden ebenfalls dokumentiert, sofern sie sich während der Studie verschlimmerten. Differenziert wurde nach UE, SUE (d. h. UE, die zu Hospitalisierung, dauerhafter Behinderung, Tod führen oder Interventionen notwendig machen, diese Konsequenzen zu verhindern), Therapieabbruch aufgrund UE, Tod aufgrund UE. Neben den Standarduntersuchungen zur Sicherheit wurden auch ophthalmologische Tests (u. a. Sehschärfe, Augeninnendruck, Spaltlampenuntersuchung) durchgeführt. Die Dokumentation der UE erfolgte standardisiert nach GCP mittels System Organ Class und Preferred Term.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	Erhebungszeitpunkte UE konnten während des gesamten Studienverlaufs dokumentiert werden. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, Sicherheitspopulation
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Validität und Patientenrelevanz UE sind patientenrelevant. Bei der Interpretation ist die Erfassung krankheitsbedingter UE zu berücksichtigen.
Endpunkt	Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (C-SSRS)
Operationalisierung	Die C-SSRS ist ein standardisiertes klinisches Interview, mit dem suizidale Gedanken und suizidales Verhalten sowie selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht erfasst werden sollen. Für Forschungszwecke kann der Bezugszeitraum monatsweise angepasst werden. Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten werden auf einer 5-stufigen Skala eingestuft. Im Rahmen der Auswertung wurde der schlechteste Post-Baseline-Wert benutzt und dessen Häufigkeit in den Studiengruppen angegeben. Erhebungszeitpunkte Die C-SSRS wurde zu Baseline, nach 9 und nach 18 Monaten erhoben. Datenschnitt und Analysepopulation 17. August 2017, Sicherheitspopulation
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Validität und Patientenrelevanz Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in 3 multizentrischen Studien untersucht [10]: bei Jugendlichen / jungen Erwachsenen nach Suizidversuch (N = 124), Jugendlichen / jungen Erwachsenen mit Depressionen (N = 312) und erwachsenen Patienten, die wegen psychischer Probleme eine Notaufnahme aufsuchten (N = 237). Die C-SSRS zeigt dabei gute divergente und konvergente Validität, interne Reliabilität und Veränderungssensitivität. Suizidalität und selbstverletzendes Verhalten sind patientenrelevante Endpunkte.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

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

- Körperliche Funktionalität erfasst mit dem 10-MWT
- Autonome Funktionsbeeinträchtigung erfasst mit dem COMPASS-31
- Allgemeiner Gesundheitszustand erfasst mit der EQ VAS
- Mobilität erfasst mit dem FAP-Stadium und dem PND-Score
- Körperliche Funktionsfähigkeit erfasst mit dem R-ODS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst mit der Norfolk-QoL-DN

Der primäre Endpunkt „modified Neurologic Impairment Score +7 (mNIS+7)“ wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt und daher in dieser Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der APOLLO-Studie

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Baseline	9 Monate	18 Monate
Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7) (Primärer Endpunkt)	x	x	x
Körperliche Funktionalität (10-MWT)	x	x	x
Autonome Funktionsbeeinträchtigung (COMPASS-31)	x	x	x
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ VAS)	x	x	x
Mobilität (FAP-Stadium)	x	x	x
Mobilität (PND-Score)	x	x	x
Körperliche Funktionsfähigkeit (R-ODS)	x	x	x
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN)	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ (inkl. C-SSRS)	x	x	x

¹⁾ UE konnten während des gesamten Studienverlaufs dokumentiert werden.

Abkürzungen: 10-MWT: Timed 10 Meter Walk Test; COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ VAS: EuroQoL visual analogue scale; FAP: Familial Amyloidotic Polyneuropathy; mNIS: Modified Neuropathy Impairment Score; PND: Polyneuropathy Disability; QoL-DN: Quality of Life – Diabetic Neuropathy; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach NIS-Score (5–49 vs. 50–130), früher Krankheitstyp mit Valin30Methionin (V30M) (< 50 Jahre) vs. andere Mutationen und frühere Tetramer-Einnahme (ja vs. nein). Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte mittels eines interaktiven Sprachantwortsystems. Patienten und Studienpersonal waren verblindet (ausgenommen der Personen, die die Infusionen vorbereiteten). Zur Sicherstellung der doppelten Verblindung wurde den Patienten der Studiengruppen das gleiche Volumen an Patisiran bzw. Kochsalzlösung verabreicht. Die Infusionsbeutel waren neutral verpackt und undurchsichtig. Unterschiedliches Studienpersonal war für die Erfassung von Nebenwirkungen bzw. Endpunkten zuständig, da aus den Nebenwirkungen (z. B. infusionsbedingte Reaktionen) ggfs. auf die Studiengruppe geschlossen werden konnte. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird daher als niedrig eingeschätzt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verzerrungspotential der APOLLO-Studie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
APOLLO	Ja ¹⁾	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Keine genaue Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz

Das Verzerrungspotential der berücksichtigten Endpunkte ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der APOLLO-Studie

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7) (Primärer Endpunkt)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Veränderung der körperlichen Funktionalität (10-MWT)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung (COMPASS-31)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ VAS)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Mobilität (FAP-Stadium)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Mobilität (PND-Score)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Körperliche Funktionsfähigkeit (R-ODS)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN)	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch ²⁾

¹⁾ Der Anteil fehlender Werte nach 18 Monaten unterscheidet sich deutlich zwischen den Behandlungsarmen (Kontrollgruppe 27 % – 36 %, Interventionsgruppe 8 % – 9 %). (siehe 2.6.3 und 2.6.4).

²⁾ Die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer ist in der Patisirangruppe höher als in der Placebogruppe. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Patisiran verzerrt sind.

³⁾ Aufgrund der ungleichen Verteilung fehlender Werte besteht für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential. Eine Überschätzung des Interventionseffektes wäre möglich, wenn vor allem Patienten mit besseren Werten in den berücksichtigten Endpunkten die Studie abbrachen. Die Gründe für den Abbruch der Studie in der Kontrollgruppe waren Krankheitsprogress, unerwünschte Ereignisse und Tod (siehe 2.6.1). Ein Vergleich von Patienten, die die Studie abbrachen, mit Patienten, die die Studie wie vorgesehen beendeten, zeigte in der Placebogruppe eine größere mediane Verschlechterung im mNIS+7 nach 9 Monaten für die Studienabbrecher (28 versus 12 Punkte), wohingegen in der Interventionsgruppe kein solcher Unterschied vorlag (-3,5 versus 0,5 Punkte). Für den primären Endpunkt mNIS+7 und den Norfolk-QoL-DN wurden Sensitivitätsanalysen mit Ersetzung fehlender Werte vorgenommen (siehe 2.5.4). Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Abkürzungen: 10-MWT: Timed 10 Meter Walk Test; COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ VAS: EuroQoL visual analogue scale; FAP: Familial Amyloidotic Polyneuropathy; mNIS: Modified Neuropathy Impairment Score; PND: Polyneuropathy Disability; QoL-DN: Quality of Life – Diabetic Neuropathy; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale

2.5.4 Statistische Methoden

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf der Annahme einer mittleren ($\pm$ Standardabweichung) Veränderung (Verschlechterung) von 24 ($\pm$ 16) Punkten auf dem mNIS+7 nach 18 Monaten. Diese Annahme ergab sich aus vorliegenden Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung. Bei einer Power von 90 % für einen zweiseitigen t-Test ($\alpha = 0,05$) mit einer mittleren Differenz von 8,95 Punkten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war eine Fallzahl von 154 Patienten notwendig. Bei einem angenommenen Drop-Out von 25 % ergab sich somit eine Fallzahl von 200 Patienten.

Auswertungspopulationen

Die Auswertungen erfolgten für folgende im Studienprotokoll festgelegten Populationen:

- Modifizierte Intention-To-Treat-Population (mITT): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben
- Per-Protocol-Population (PP): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben und für die zu Baseline und nach 9 Monaten oder 18 Monaten mNIS+7- und Norfolk-QoL-DN-Angaben vorliegen und für die keine schweren Protokollverletzungen mit Einfluss auf die Wirksamkeitsendpunkte dokumentiert sind
- Sicherheitspopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben
- Pharmakokinetische Population: alle Patienten der Sicherheitspopulation, für die zumindest ein pharmakokinetischer Messwert vorliegt.

Die Auswertungen für alle Wirksamkeitsendpunkte erfolgten für die mITT-Population (für den primären und den ersten sekundären Endpunkt auch für die PP-Population). Auswertungen zur Sicherheit erfolgten für die Sicherheitspopulation.

Auswertungen für den primären Endpunkt

Die Auswertungen für den primären Endpunkt erfolgten mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model Repeated Measures, MMRM). In dem Modell enthalten waren der Baseline-Score des mNIS+7 als kontinuierliche Kovariate, und als kategoriale Variablen Behandlungsarm, Visite (9 Monate oder 18 Monate), Interaktion Behandlungsarm-Visite, Genotyp (V30M vs. andere), Alter bei Erkrankungsbeginn (< 50 vs. ≥ 50), Region und frühere Tetramer-Einnahme.

Falls Patienten während der Studie eine Lebertransplantation oder eine Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal erhielten, wurden alle folgenden Messungen als fehlend eingestuft und von der primären Analyse ausgeschlossen.

Auswertungen für die sekundären Endpunkte

Zur Kontrolle des Fehlers erster Art wurden die sekundären Endpunkte hierarchisch in folgender Reihenfolge getestet:

1. Norfolk-QoL-DN-Gesamtscore
2. NIS-Weakness-Score
3. R-ODS
4. 10-MWT
5. mBMI
6. COMPASS-31-Gesamtscore

Nur bei einem signifikanten Ergebnis ($p < 0,05$) für einen Vergleich wurde der folgende Endpunkt getestet. Die Auswertungen erfolgten analog zu den Auswertungen für den primären Endpunkt, jedoch mit Adjustierungen für die Baseline-Werte des jeweiligen Endpunkts und dem Baseline-NIS (< 50 versus ≥ 50) als zusätzlichem Faktor. Falls Patienten während der Studie eine Lebertransplantation oder eine Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal erhielten, wurden alle folgenden Messungen als fehlend eingestuft und von der Analyse ausgeschlossen.

Sensitivitätsanalysen / fehlende Werte

Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt mNIS+7 und den Norfolk-QoL-DN durchgeführt, um den Einfluss fehlender Werte und die Robustheit der Hauptanalyse abzuschätzen. Zur Beurteilung des Einflusses fehlender Werte wurden zwei verschiedene Methoden gewählt, die multiple Imputation/ANCOVA (MI/ANCOVA), basierend auf der Missing-at-Random-Annahme, und das Pattern-Mixture-Model, basierend auf der Missing-not-at-Random-Annahme. Für die MI/ANCOVA wurden fehlende Daten getrennt für jeden Studienarm ersetzt, basierend auf Baseline-Daten. Für das Pattern-Mixture-Model erfolgte die Ersetzung fehlender Werte nach verschiedenen Mustern für unterschiedliche Patientengruppen:

- Für Placebopatienten erfolgte die Ersetzung fehlender Werte auf Basis der Daten der Placebogruppe.
- Für Patisiranpatienten unter Behandlung erfolgte die Ersetzung fehlender Werte auf Basis der Daten der Patisirangruppe.
- Für Patisiranpatienten, die die Behandlung abbrechen, erfolgte die Ersetzung fehlender Werte auf Basis der Daten der Placebogruppe.
- In beiden Studienarmen erfolgte die Ersetzung fehlender Daten bei verstorbenen Patienten auf Basis der schlechtesten beobachteten Daten.

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt mit Einschluss von Daten nach Beginn einer alternativen Therapie (diese Daten wurden in der primären Analyse ausgeschlossen, s. o.) sowie einer alternativen Ersetzung fehlender Subskalen des mNIS+7 für die Berechnung des Gesamtscores.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden im Studienbericht ohne Interaktionstests für den primären Endpunkt mNIS+7 und für den Norfolk-QoL-DN durchgeführt. Im Dossier wurden Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für alle im Dossier als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten analog der Auswertungen zum primären Endpunkt mit Adjustierung

für den jeweiligen Baselinescore und V30M-Genotype als Faktor. Die folgenden Subgruppen wurden betrachtet:

- Alter (< 65, ≥ 65)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnizität (weiß, andere)
- Region (Nordamerika, Westeuropa, andere)
- NIS (< 50, ≥ 50)
- Genotyp-Kategorie (V30M-Frühform, andere)
- Genotyp (V30M, andere)
- Frühere Tetramer-Medikation (ja, nein)
- FAP-Stadium (1, 2, 3)

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Studie wurden 323 Patienten gescreent und 225 randomisiert, 148 in die Patisiran-Gruppe, 77 in die Placebo-Gruppe. Alle randomisierten Patienten sind in der mITT-Population enthalten. In der Patisiran-Gruppe brachen 11 (7,4 %) Patienten die Einnahme der Studienmedikation ab, in der Placebo-Gruppe 29 (37,7 %) (nach 9 Monaten hatten 7 (5 %) Patienten der Patisiran-Gruppe und 14 (18 %) Patienten der Placebo-Gruppe die Medikation abgebrochen). Bei Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, aber in der Studie verblieben, wurden die vorgesehenen Untersuchungen bis Studienende durchgeführt. In der Placebo-Gruppe brachen 22 (28,6 %) Patienten die Studie komplett ab, in der Patisiran-Gruppe 10 (6,8 %) Patienten (Tabelle 11). Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Studie in der Kontrollgruppe waren der Entzug der Einverständniserklärung und unerwünschte Ereignisse. Die Gründe für den Entzug der Einverständniserklärung wurden über ein Freitextfeld erfragt. Danach gaben 9 der 11 Patienten eine Krankheitsprogression als Ursache an, ein Patient eine geplante Lebertransplantation und ein Patient war nicht in der Lage, zum Studienzentrum zu reisen.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur APOLLO-Studie

Allgemeine Angaben	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	29 (37,7)	11 (7,4)
Aufgrund von UE	7 (9,1)	3 (2,0)
Krankheitsprogression	4 (5,2)	1 (0,7)
Entscheidung des Arztes	2 (2,6)	0
Tod	4 (5,2)	5 (3,4)
Protokollverletzung	0	1 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	12 (15,6)	1 (0,7)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (28,6)	10 (6,8)
Aufgrund von UE	6 (7,8)	2 (1,4)
Tod	4 (5,2)	6 (1,4)
Entscheidung des Arztes	1 (1,3)	0
Protokollverletzung	0	1 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	11 (14,3)	1 (0,7)

Allgemeine Angaben	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
Anzahl Patienten unter Behandlung, n (%)		
≥ 1 Tag bis < 3 Monate	3 (3,9)	4 (2,7)
≥ 3 Monate bis < 6 Monate	7 (9,1)	1 (0,7)
≥ 6 Monate bis < 9 Monate	4 (5,2)	2 (1,4)
≥ 9 Monate bis < 12 Monate	8 (10,4)	1 (0,7)
≥ 12 Monate bis < 15 Monate	4 (5,2)	2 (1,4)
≥ 15 Monate	51 (66,2)	138 (93,2)
Mediane Behandlungsdauer, Monate (Min; Max)	18,6 (1,3; 18,8)	18,6 (0,7; 18,7)
Mittlere Behandlungsdauer, Monate (SD)	15,0 (5,5)	17,7 (3,4)

Abkürzungen: UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der APOLLO-Studie zu Baseline

Population	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	62, 2 (10,8)	59,6 (12,0)
Median (Min; Max)	63 (34; 80)	62 (25; 83)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	58 (75,3)	109 (73,6)
Weiblich	19 (24,7)	39 (26,4)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	50 (64,9)	113 (76,4)
Asiatisch	25 (32,5)	27 (18,2)
African (American)	1 (1,3)	4 (2,7)
Andere	0	3 (2,1)
Missing	1 (1,3)	1 (0,7)
<i>Region, n (%)</i>		
Nordamerika	10 (13)	37 (25)
Westeuropa	36 (46,8)	62 (41,9)
Asien	21 (27,3)	23 (15,5)
Andere	10 (13)	26 (17,6)
<i>Jahre seit Diagnose hATTR-Amyloidosis</i>		
Mittelwert (SD)	2,6 (3,2)	2,4 (3,3)
Median (Min; Max)	1,4 (0; 16,5)	1,3 (0; 21)
<i>NIS-Kategorien, n (%)</i>		
< 50	35 (45,5)	62 (41,9)
≥ 50 bis < 100	33 (42,9)	63 (42,6)
≥ 100	9 (11,7)	32 (14,2)
<i>NIS</i>		
Mittelwert (SD)	57,0 (32,0)	60,5 (34,5)
Median (Min; Max)	53,9 (7,0; 125,5)	57,9 (6,0; 141,6)

Population	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>mNIS+7</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	74,6 (37,0) 71,5 (11,0; 153,5)	80,9 (41,5) 76,9 (8,0; 165,0)
<i>10-Meter-Gehtest, m/s</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	0,79 (0,32) 0,80 (0; 1,53)	0,80 (0,40) 0,77 (0,06; 2,0)
<i>COMPASS-31-Score</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	30,3 (16,4) 32,1 (0; 69,6)	30,6 (17,6) 32,2 (0; 72,2)
<i>EQ VAS</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	54,6 (18,0) 50,0 (10; 90)	55,7 (20,0) 57,5 (5; 92)
<i>R-Overall Disability Score</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	29,8 (10,8) 30,5 (3; 48)	29,7 (11,5) 29,5 (2; 48)
<i>Norfolk-QoL-DN</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	55,5 (24,3) 53,5 (8; 111)	59,6 (28,2) 62,0 (5; 119)
<i>Polyneuropathy Disability Score, n (%)</i> 1 2 3A 3B 4 ¹⁾	20 (26,0) 23 (29,9) 22 (28,6) 11 (14,3) 1 (1,3)	36 (24,3) 43 (29,1) 41 (27,7) 28 (18,9) 0
<i>FAP-Stadium, n (%)</i> 0 1 2 3 ¹⁾	0 37 (48,1) 39 (50,6) 1 (1,3)	0 67 (45,3) 81 (54,7) 0
<i>Genotyp, n (%)</i> V30M Anderer	40 (51,9) 37 (48,1)	56 (37,8) 92 (62,2)
<i>Genotyp-Kategorie, n (%)</i> Frühe V30M (< 50 Jahre bei Beginn) Andere	10 (13,0) 67 (87,0)	13 (8,8) 135 (91,2)

Population	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Frühere Tetramer-Einnahme, n (%)</i>		
Nein	36 (46,8)	70 (47,3)
Ja	41 (53,2)	78 (52,7)
Tafamidis	27 (35,1)	47 (31,8)
Diflunisal	14 (18,2)	31 (20,9)
Tage zwischen Ende Tetramer-Therapie bis Beginn Studienmedikation		
Mittelwert (SD)	31,4 (29,3)	54,2 (124,9)
Median (Min; Max)	22 (6; 148)	27 (4; 1037)
<i>Karnofsky Performance Status, n (%)</i>		
60	22 (28,6)	49 (33,1)
70–80	45 (58,4)	80 (54,1)
90–100	10 (13,0)	19 (12,8)
<i>NYHA Class, n (%)</i>		
1	40 (51,9)	70 (47,3)
2	36 (46,8)	77 (52,0)
3	0	0
4	0	0
Missing	1 (1,3)	1 (0,7)

¹⁾ Ein Patient mit einem PND-Score von 4 wurde vor der Protokolländerung eingeschlossen, die einen PND-Score von maximal 3b als Einschlusskriterium forderte.

Abkürzungen: 10-MWT: Timed 10 Meter Walk Test; COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score; EQ VAS: EuroQoL visual analogue scale; FAP: Familial Amyloidotic Polyneuropathy; mNIS: Modified Neuropathy Impairment Score; NYHA: New York Heart Association; PND: Polyneuropathy Disability; QoL-DN: Quality of Life – Diabetic Neuropathy; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale

Alle Patienten nahmen mindestens eine Begleitmedikation ein. Die häufigsten Begleitmedikationen in beiden Gruppen waren Retinol (Placebogruppe 73 %, Patisirangruppe 77 %), Paracetamol (Placebogruppe 35 %, Patisirangruppe 43 %), Pregabalin (Placebogruppe 35 %, Patisirangruppe 30 %), Gabapentin (Placebogruppe 30 %, Patisirangruppe 26 %), Furosemid (Placebogruppe 38 %, Patisirangruppe 23 %) und Loperamid (Placebogruppe 18 %, Patisirangruppe 22 %).

Die begleitende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren (Tafamidis, Diflunisal) war nach Studienprotokoll nicht erlaubt (siehe Tabelle 2). Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, konnten allerdings eine alternative Therapie, z. B. mit Tetramer-Stabilisatoren, beginnen und in der Studie verbleiben. In der Placebogruppe begannen 7 Patienten eine Tetramer-Therapie, in der Patisirangruppe ein Patient.

2.6.2 Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der Auswertungen zur Sicherheit des Medikaments erfasst.

2.6.3 Morbidität

mNIS+7

Der primäre Endpunkt war die Differenz der Veränderung des mNIS+7 zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 18 Monaten. Von 77 Patienten in der Kontrollgruppe und 148 Patienten in der Patisirangruppe lagen nach 18 Monaten Werte für 51 (66 %) bzw. 137 (93 %) Patienten vor. Patienten der Placebogruppe verschlechterten sich nach 18 Monaten um 28 Punkte, bei Patienten der Patisiran-Gruppe zeigte sich eine Verbesserung um 6 Punkte. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch signifikant. Der Unterschied zwischen den Studienarmen zeigt sich auch in der Auswertung nach 9 Monaten (Tabelle 13).

Tabelle 13: Veränderung des mNIS+7 von Baseline zu 18 Monaten (primärer Endpunkt)

mNIS+7 (primärer Endpunkt)	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	74,6 (37,0)	80,9 (41,5)
<i>9 Monate</i> Patienten in der Auswertung, n (%) Mittelwert (SD) <i>Veränderung von Baseline</i> LS Mittelwert [95%-KI]	67 (87) 91,0 (41,3) 14,0 [9,8; 18,1]	141 (95) 80,1 (43,3) -2,0 [-5,0; 0,9]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]	-16,0 [-20,7; -11,3]	
<i>18 Monate</i> Patienten in der Auswertung, n (%) Mittelwert (SD) <i>Veränderung von Baseline</i> LS Mittelwert [95%-KI]	51 (66) 101,1 (45,4) 28,0 [22,8; 33,1]	137 (93) 75,1 (43,2) -6,0 [-9,5; -2,6]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]; p-Wert	-34,0 [-39,9; -28,1]; < 0,001	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI]	-1,71 [-2,07; -1,34]	

mITT; Mixed-Effects Model Repeated Measures (mit Baseline-Score des mNIS+7, Behandlungsarm, Visite, Behandlungsarm-Visite, Genotyp, Alter bei Erkrankungsbeginn, Region, frühere Tetramer-Einnahme)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7; SD: Standard Deviation

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (siehe 2.5.4) bestätigen die in den Hauptanalysen ermittelten Effekte.

10-MWT

Zu Baseline lag die mittlere Ganggeschwindigkeit in Interventions- und Kontrollgruppe bei 0,8 m/s. Nach 18 Monaten konnten Werte für 55 (71 %) Patienten der Kontrollgruppe und 138 (93 %) Patienten der Interventionsgruppe berücksichtigt werden. Der Unterschied von 0,31 m/s [95%-KI 0,23; 0,39] ist statistisch signifikant (Tabelle 14).

Tabelle 14: Veränderung der Ganggeschwindigkeit von Baseline zu 9 und 18 Monaten

10 Meter Ganggeschwindigkeit (10-MWT)	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	0,79 (0,32)	0,80 (0,40)
<i>9 Monate</i> Patienten in der Auswertung, n (%) Mittelwert (SD)	68 (88) 0,66 (0,37)	141 (95) 0,81 (0,44)
<i>Veränderung von Baseline</i> LS Mittelwert [95%-KI]	-0,11 [-0,16; -0,06]	0,05 [0,01; 0,09]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]	0,16 [0,10; 0,21]	
<i>18 Monate</i> Patienten in der Auswertung, n (%) Mittelwert (SD)	55 (71) 0,56 (0,40)	138 (93) 0,85 (0,50)
<i>Veränderung von Baseline</i> LS Mittelwert [95%-KI]	-0,24 [-0,31; -0,16]	0,08 [0,03; 0,12]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	0,31 [0,23; 0,39], < 0,001	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI]	1,12 [0,78; 1,45]	

miTT: Mixed-Effects Model Repeated Measures (mit Baseline-Score des 10-MWT, Behandlungsarm, Baseline-NIS, Visite, Behandlungsarm-Visite, Genotyp, Alter bei Erkrankungsbeginn, Region, frühere Tetramer-Einnahme)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standard Deviation

COMPASS-31

Symptome einer autonomen Neuropathie wurden mit dem COMPASS-31 erfasst. Nach 18 Monaten konnten Werte für 54 (70 %) Patienten der Kontrollgruppe und 138 (93 %) Patienten der Patisiran-Gruppe berücksichtigt werden. Der Unterschied von -7,5 Punkten [95%-KI -11,9; -3,2] ist statistisch signifikant (Tabelle 15).

Tabelle 15: Veränderung des COMPASS-31 von Baseline zu 9 und 18 Monaten

COMPASS-31	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	30,3 (16,4)	30,6 (17,6)
<i>9 Monate</i> Patienten in der Auswertung, n (%) Mittelwert (SD)	67 (87) 31,3 (16,2)	141 (95) 28,2 (16,5)
<i>Veränderung von Baseline</i> LS Mittelwert [95%-KI]	0,4 [-3,0; 3,8]	-3,1 [-5,5; -0,7]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]	-3,5 [-7,3; 0,41]	
<i>18 Monate</i> Patienten in der Auswertung, n (%) Mittelwert (SD)	54 (70) 33,1 (17,6)	138 (93) 25,6 (17,1)
<i>Veränderung von Baseline</i> LS Mittelwert [95%-KI]	2,2 [-1,6; 6,1]	-5,3 [-7,9; -2,7]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	-7,5 [-11,9; -3,2]; < 0,001	

COMPASS-31	Placebo <i>N</i> = 77	Patisiran <i>N</i> = 148
Effektstärke (Hedges' <i>g</i>) [95%-KI]	-0,51 [-0,83; -0,18]	

mITT: Mixed-Effects Model Repeated Measures (mit Baseline-Score des COMPASS-31, Behandlungsarm, Baseline-NIS, Visite, Behandlungsarm-Visite, Genotyp, Alter bei Erkrankungsbeginn, Region, frühere Tetramer-Einnahme)

Abkürzungen: COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score 31; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standard Deviation

PND-Score und FAP-Stadium

Die Veränderung der Mobilität und des Neuropathie-Stadiums wurden über den PND-Score und das FAP-Stadium erfasst. Nach 18 Monaten konnten Werte für 55 (71 %) Patienten der Kontrollgruppe und für 138 (93 %) Patienten der Patisiran-Gruppe berücksichtigt werden. Für beide Skalen zeigt sich, dass nach 18 Monaten der Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung in der Placebogruppe etwa doppelt so hoch ist wie in der Patisiran-Gruppe (Tabelle 16).

Tabelle 16: Veränderung in PND-Score und FAP-Stadium von Baseline zu 9 und 18 Monaten

PND-Score / FAP-Stadium	Placebo <i>N</i> = 77	Patisiran <i>N</i> = 148
<i>PND-Score, 9 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, <i>n</i> (%)	67 (87)	141 (95)
Verschlechtert, <i>n</i> (%)	26 (33,8)	18 (12,2)
Unverändert, <i>n</i> (%)	40 (51,9)	114 (77,0)
Verbessert, <i>n</i> (%)	1 (1,3)	9 (6,1)
Fehlend, <i>n</i> (%)	10 (13,0)	7 (4,7)
<i>FAP-Stadium, 9 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, <i>n</i> (%)	67 (87)	141 (95)
Verschlechtert, <i>n</i> (%)	13 (16,9)	7 (4,7)
Unverändert, <i>n</i> (%)	54 (70,1)	132 (89,2)
Verbessert, <i>n</i> (%)	0	2 (1,4)
Fehlend, <i>n</i> (%)	10 (13,0)	7 (4,7)
<i>PND-Score, 18 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, <i>n</i> (%)	55 (71)	138 (93)
Verschlechtert, <i>n</i> (%)	32 (41,6)	30 (20,3)
Unverändert, <i>n</i> (%)	23 (29,9)	96 (64,9)
Verbessert, <i>n</i> (%)	0	12 (8,1)
Fehlend, <i>n</i> (%)	22 (28,6)	10 (6,8)
<i>FAP-Stadium, 18 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, <i>n</i> (%)	55 (71)	138 (93)
Verschlechtert, <i>n</i> (%)	21 (27,3)	21 (14,2)
Unverändert, <i>n</i> (%)	34 (44,2)	112 (75,7)
Verbessert, <i>n</i> (%)	0	5 (3,4)
Fehlend, <i>n</i> (%)	22 (28,6)	10 (6,8)

Abkürzungen: FAP: Familial amyloidotic polyneuropathy; PND: Polyneuropathy Disability

EQ VAS

Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Patienten wurde mit der EQ VAS erfasst. Nach 18 Monaten konnten Werte für 56 (73 %) Patienten der Kontrollgruppe und für 138

(93 %) Patienten der Patisiran-Gruppe berücksichtigt werden. Der Unterschied von 9,5 Punkten [95%-KI 4,3; -14,8] zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (Tabelle 17).

Tabelle 17: Veränderung der EQ VAS von Baseline zu 9 und 18 Monaten

EQ VAS	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Baseline</i>		
Mittelwert (SD)	54,6 (18,0)	55,7 (20,0)
<i>9 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, n (%)	67 (87)	141 (95)
Mittelwert (SD)	51,5 (18,6)	57,1 (20,3)
<i>Veränderung von Baseline</i>		
LS Mittelwert [95%-KI]	-2,6 [-6,8; 1,6]	2,8 [-0,2; 5,8]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]	5,4 [0,5; 10,3]	
<i>18 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, n (%)	56 (73)	138 (93)
Mittelwert (SD)	47,8 (20,7)	57,0 (21,6)
<i>Veränderung von Baseline</i>		
LS Mittelwert [95%-KI]	-7,1 [-11,7; -2,5]	2,4 [-0,6; 5,5]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	9,5 [4,3; 14,8], < 0,001	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI]	0,53 [0,21; 0,85]	

mITT: Mixed-Effects Model Repeated Measures (mit Baseline-Score der EQ VAS, Behandlungsarm, Baseline-NIS, Visite, Behandlungsarm-Visite, Genotyp, Alter bei Erkrankungsbeginn, Region, frühere Tetramer-Einnahme)

Abkürzungen: EQ VAS: Euro Quality Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standard Deviation

R-ODS

Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten wurden mit dem R-ODS erfasst. Nach 18 Monaten konnten Werte für 54 (70 %) Patienten der Kontrollgruppe und für 138 (93 %) Patienten der Patisiran-Gruppe berücksichtigt werden. Der Unterschied im R-ODS von 9,0 Punkten [95%-KI 7,0; 10,9] ist statistisch signifikant (Tabelle 18).

Tabelle 18: Veränderung des R-ODS von Baseline zu 9 und 18 Monaten

R-ODS	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Baseline</i>		
Mittelwert (SD)	29,8 (10,8)	29,7 (11,5)
<i>9 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, n (%)	67 (87)	141 (95)
Mittelwert (SD)	24,9 (11,4)	29,4 (12,4)
<i>Veränderung von Baseline</i>		
LS Mittelwert [95%-KI]	-4,0 [-5,4; -2,7]	0,2 [-0,8; 1,2]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]	4,3 [2,7; 5,8]	
<i>18 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, n (%)	54 (70)	138 (93)
Mittelwert (SD)	21,0 (13,4)	29,5 (12,7)
<i>Veränderung von Baseline</i>		
LS Mittelwert [95%-KI]	-8,9 [-10,7; -7,2]	0 [-1,1; 1,2]

R-ODS	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]; p-Wert	9,0 [7,0; 10,9]; < 0,001	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI]	1,31 [0,97; 1,65]	

mITT: Mixed-Effects Model Repeated Measures (mit Baseline-Score des R-ODS, Behandlungsarm, Baseline-NIS, Visite, Behandlungsarm-Visite, Genotyp, Alter bei Erkrankungsbeginn, Region, frühere Tetramer-Einnahme)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale; SD: Standard Deviation

2.6.4 Lebensqualität

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem Norfolk-QoL-DN erfasst. Nach 18 Monaten konnten Werte für 49 (64 %) Patienten der Kontrollgruppe und für 136 (92 %) Patienten der Patisiran-Gruppe berücksichtigt werden. Der Unterschied im Norfolk-QoL-DN von -21,1 Punkten [95%-KI -27,2; -15,0] zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (Tabelle 19). Auch in allen Subskalen des Norfolk-QoL-DN zeigt sich ein signifikanter Effekt zugunsten der Interventionsgruppe.

Tabelle 19: Veränderung des Norfolk QoL-DN von Baseline zu 9 und 18 Monaten

Norfolk-QoL-DN	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
<i>Baseline</i>		
Mittelwert (SD)	55,5 (24,3)	59,6 (28,2)
<i>9 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, n (%)	66 (86)	141 (95)
Mittelwert (SD)	66,2 (27,6)	54,9 (29,1)
<i>Veränderung von Baseline</i>		
LS Mittelwert [95%-KI]	7,5 [3,2; 11,7]	-7,5 [-10,5; -4,6]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI]	-15,0 [-19,8; -10,2]	
<i>18 Monate</i>		
Patienten in der Auswertung, n (%)	49 (64)	136 (92)
Mittelwert (SD)	71,7 (29,3)	55,4 (30,6)
<i>Veränderung von Baseline</i>		
LS Mittelwert [95%-KI]	14,4 [9,0; 19,8]	-6,7 [-10,2; -3,3]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	-21,1 [-27,2; -15,0], < 0,001	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI]	-1,05 [-1,39; -0,70]	

mITT: Mixed-Effects Model Repeated Measures (mit Baseline-Score des Norfolk-QoL-DN, Behandlungsarm, Baseline-NIS, Visite, Behandlungsarm-Visite, Genotyp, Alter bei Erkrankungsbeginn, Region, frühere Tetramer-Einnahme)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Norfolk-QoL-DN: Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy; SD: Standard Deviation

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (siehe 2.5.4) bestätigen die in den Hauptanalysen ermittelten Effekte.

2.6.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben. Die mediane Behandlungsdauer betrug 19 Monate in beiden Studiengruppen. Die Nachbeobachtung erfolgte bis 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf

(40,3 % versus 36,5 % für Kontroll- bzw. Interventionsgruppe). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren in der Placebogruppe häufiger (14,3 % versus 4,7 %). Todesfälle während der Studie traten bei 6 (7,8 %) Patienten der Placebogruppe und bei 7 (4,7 %) Patienten der Patisiran-Gruppe auf (Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE

Patienten mit mindestens einem ...	Placebo N = 77	Patisiran N = 148	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
UE jeglichen Grades, n (%)	75 (97,4)	143 (96,6)	-
UE schweren Grades, n (%)	28 (36,4)	42 (28,4)	0,78 [0,53; 1,15] p = 0,2138
SUE, n (%)	31 (40,3)	54 (36,5)	0,91 [0,64; 1,28] p = 0,5764
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	11 (14,3)	7 (4,7)	0,33 [0,13; 0,82] p = 0,0169
UE, das zum Abbruch der Studie führte, n (%)	9 (11,7)	7 (4,7)	0,40 [0,16; 1,04] p = 0,0616
Tod, n (%)	6 (7,8)	7 (4,7)	0,61 [0,21; 1,74] p = 0,3537

Abkürzungen: UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen Diarrhö und periphere Ödeme. Infusionsbedingte Reaktionen waren in der Interventionsgruppe deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe (19 % versus 9 %). In der Kontrollgruppe traten Stürze und Muskelschwäche häufiger auf als in der Interventionsgruppe (29 % / 14 % versus 17 % / 3 %), auch Anämien und Synkopen waren in der Kontrollgruppe häufiger (Tabelle 21).

Tabelle 21: UE mit Inzidenz ≥ 10 %

Preferred Term, n (%)	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
Diarrhö	29 (37,7)	55 (37,2)
Peripheres Ödem	17 (22,1)	44 (29,7)
Infusionsbedingte Reaktion	7 (9,1)	28 (18,9)
Stürze	22 (28,6)	25 (16,9)
Obstipation	13 (16,9)	22 (14,9)
Übelkeit	16 (20,8)	22 (14,9)
Schwindel	11 (14,3)	19 (12,8)
Harnwegsinfektion	14 (18,2)	19 (12,8)
Müdigkeit	8 (10,4)	18 (12,2)
Kopfschmerz	9 (11,7)	16 (10,8)
Husten	9 (11,7)	15 (10,1)
Schlaflosigkeit	7 (9,1)	15 (10,1)

Preferred Term, n (%)	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
Nasopharyngitis	6 (7,8)	15 (10,1)
Erbrechen	8 (10,4)	15 (10,1)
Asthenie	9 (11,7)	14 (9,5)
Schmerz in Extremitäten	8 (10,4)	10 (6,8)
Muskelschwäche	11 (14,3)	5 (3,4)
Anämie	8 (10,4)	3 (2,0)
Synkope	8 (10,4)	3 (2,0)

Abkürzungen: UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Mindestens ein schweres UE trat bei 36 % der Patienten der Placebogruppe und bei 28 % der Patienten der Interventionsgruppe auf. Das häufigste schwere UE war mit 8 % in beiden Gruppen die Diarrhö (Tabelle 22).

Tabelle 22: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 2 %

Preferred Term, n (%)	Placebo N = 77	Patisiran N = 148
Mindestens ein schweres UE	28 (36,4)	42 (28,4)
Diarrhö	6 (7,8)	12 (8,1)
Kompletter atrioventrikulärer Block	0	3 (2,0)
Herzversagen	2 (2,6)	3 (2,0)
Neuralgie	1 (1,3)	3 (2,0)
Pneumonie	3 (3,9)	2 (1,4)
Obstipation	2 (2,6)	1 (0,7)
Muskelschwäche	3 (3,9)	0
Akute Nierenverletzung	3 (3,9)	0
Anämie	2 (2,6)	0
Asthenie	2 (2,6)	0
Harnwegsinfektion	2 (2,6)	0
Depression	2 (2,6)	0
Aspirationspneumonie	2 (2,6)	0

Abkürzungen: UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Schwerwiegende UE traten bei 31 (40 %) Patienten der Placebogruppe und bei 54 (37 %) Patienten der Patisiran-Gruppe auf. Die häufigsten SUE waren Herzerkrankungen mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Gruppen (Tabelle 23).

Tabelle 23: SUE mit Inzidenz ≥ 2 %

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, n (%)	Placebo N = 77	Patisiran N = 148	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Mindestens ein SUE	31 (40,3)	54 (36,5)	0,91 [0,64; 1,28]
Herzerkrankungen	10 (13,0)	20 (13,5)	1,04 [0,51; 2,11] 0,9123
Atrioventrikulärer Block	0	3 (2,0)	n. e.
Herzversagen	2 (2,6)	3 (2,0)	0,78 [0,13; 4,57] 0,7834
Kongestives Herzversagen	2 (2,6)	3 (2,0)	0,78 [0,13; 4,57] 0,7834
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (7,8)	13 (8,8)	1,13 [0,45; 2,85] 0,8001
Obstipation	2 (2,6)	0	n. e.
Diarrhö	1 (1,3)	8 (5,4)	4,16 [0,53; 32,67] 0,1750
Erbrechen	3 (3,9)	1 (0,7)	0,17 [0,02; 1,64] 0,1264
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	3 (3,9)	2 (1,4)	0,35 [0,06; 2,03] 0,2404
Hereditäre neuropathische Amyloidose	2 (2,6)	0	n. e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (11,7)	8 (5,4)	0,46 [0,19; 1,15] 0,0973
Lungenentzündung	3 (3,9)	3 (2,0)	0,52 [0,11; 2,52] 0,4166
Harnwegsinfektion	4 (5,2)	0	n. e.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (7,8)	4 (2,7)	0,35 [0,10; 1,19] 0,0926
Dehydration	3 (3,9)	1 (0,7)	0,17 [0,02; 1,64] 0,1264
Hyponatriämie	2 (2,6)	0	n. e.
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	5 (6,5)	1 (0,7)	0,10 [0,01; 0,88] 0,0373
Akute Nierenschädigung	4 (5,2)	1 (0,7)	0,13 [0,01; 1,14] 0,0659
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (5,2)	4 (2,7)	0,52 [0,13; 2,02] 0,3458
Aspirationspneumonie	2 (2,6)	0	n. e.

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, n (%)	Placebo N = 77	Patisiran N = 148	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Gefäß Erkrankungen	3 (3,9)	8 (5,4)	1,39 [0,38; 5,08] 0,6210
Orthostatische Hypertonie	1 (1,3)	3 (2,0)	1,56 [0,17; 14,76] 0,6977

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht evaluierbar; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Suizidalität und selbstverletzendes Verhalten wurden mit dem C-SSRS erfasst. Der schlechteste Wert nach der Baseline-Erhebung in den beiden Studiengruppen ist in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 24). Suizidgedanken bzw. suizidales Verhalten waren mit 24,7 % versus 14,9 % bzw. 2,6 % versus 0 % häufiger in der Placebogruppe als in der Patisiran-Gruppe.

Tabelle 24: Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)

Gruppe	Baseline	Post-Baseline schlechtester Wert, n (%)				
		Keine Suizidalität	Suizidgedanken	Suizidales Verhalten	Missing	Gesamt
Placebo	Keine Suizidalität	43 (55,8)	4 (5,2)	0	5 (6,5)	52 (67,5)
	Suizidgedanken	3 (3,9)	10 (13,0)	1 (1,3)	0	14 (18,2)
	Suizidales Verhalten	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0	2 (2,6)
	Missing	3 (3,9)	5 (6,5)	0	1 (1,3)	9 (11,7)
	Gesamt	50 (64,9)	19 (24,7)	2 (2,6)	6 (7,8)	77 (100)
Patisiran	Keine Suizidalität	95 (64,2)	9 (6,1)	0	8 (5,4)	112 (75,7)
	Suizidgedanken	8 (5,4)	11 (7,4)	0	2 (1,4)	21 (14,2)
	Suizidales Verhalten	0	0	0	0	0
	Missing	6 (4,1)	2 (1,4)	0	7 (4,7)	15 (10,1)
	Gesamt	109 (73,6)	22 (14,9)	0	17 (11,5)	148 (100)

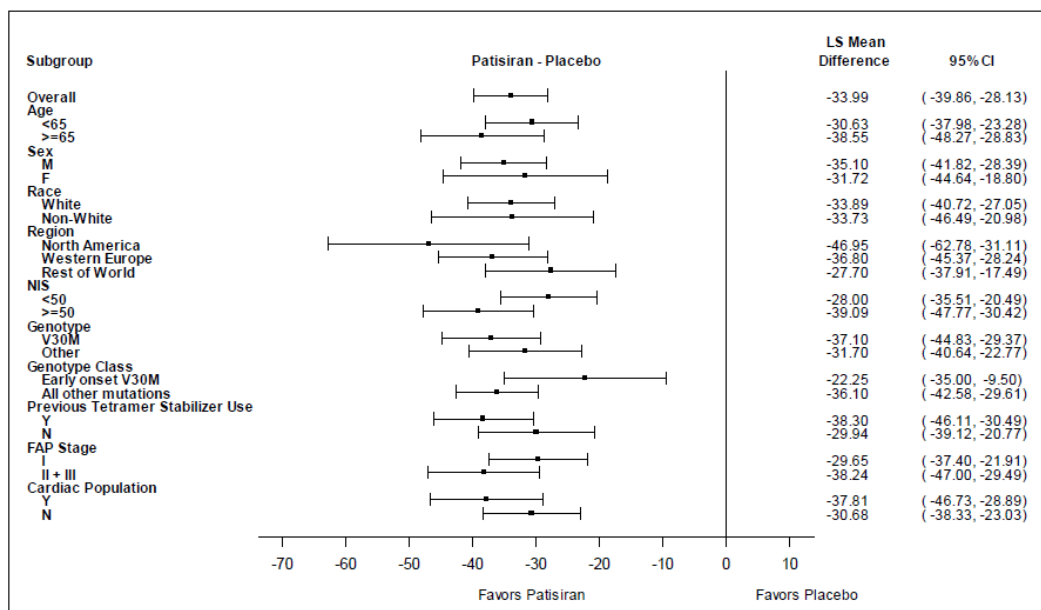
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale

2.6.6 Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte

Für das Dossier wurden Interaktionsterme berechnet für die Subgruppen Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, NIS, Genotyp-Kategorie, Genotyp, Vorbehandlung, FAP-Stadium bezüglich der Endpunkte mNIS+7 (und dessen Subskalen), NIS+7 (und dessen Subskalen), mBMI, 10MWT, COMAPSS-31 (und dessen Subskalen), EQ VAS, FAP-Stadium, NT-proBNP, Norfolk-QoL-DN (und dessen Subskalen), R-ODS, Gesamtraten der UE. Damit wurden insgesamt 400 Interaktionstests durchgeführt. Für die patientenrelevanten Endpunkte zeigten sich dabei folgende Interaktionen:

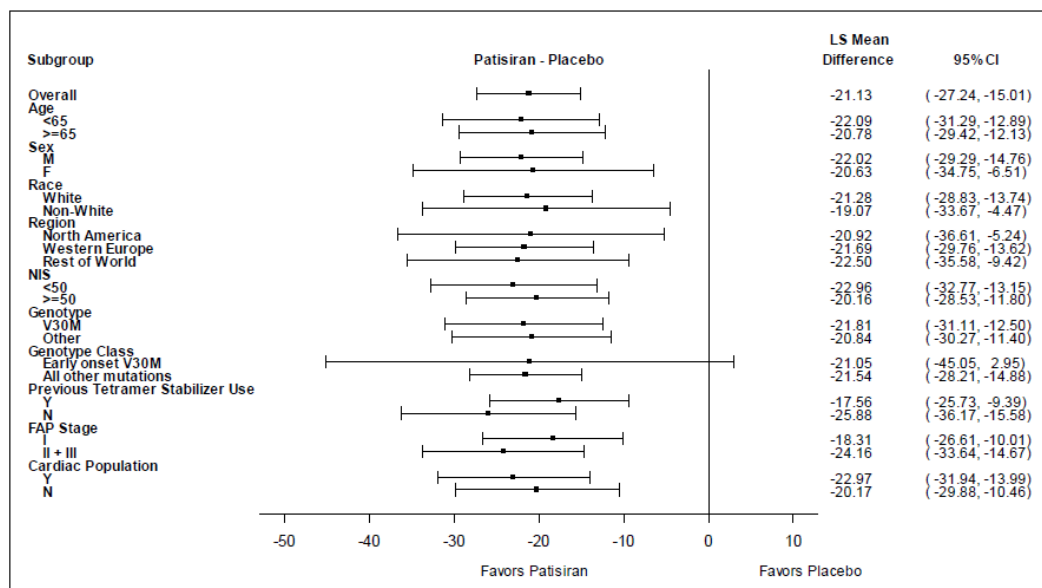
- Norfolk-QoL-DN-Subskala physische Funktion mit NIS: gleichgerichteter Effekt
- Norfolk-QoL-DN-Subskala physische Funktion mit Tafamidis-Vortherapie: gleichgerichteter Effekt
- Norfolk-QoL-DN-Subskala kleine Nervenfasern mit Genotyp-Kategorie: gleichgerichteter Effekt
- UE mit FAP-Stadium: gleichgerichteter Effekt
- Therapieabbruch aufgrund UE mit Genotyp: gleichgerichteter Effekt
- Studienabbruch aufgrund UE mit Genotyp: gleichgerichteter Effekt

Subgruppenanalysen waren im Studienprotokoll geplant für den mNIS+7 und den Norfolk-QoL-DN für die o. g. Variablen. Dabei zeigt sich ein Effekt zugunsten von Patisiran in allen Subgruppen (Abbildung 1 und Abbildung 2).



Abbreviations: F=female; FAP=familial amyloidosis with polyneuropathy; LS=least square; M=male; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neuropathy Impairment Score; V30M=valine to methionine mutation

Abbildung 1: Veränderung des mNIS+7 nach 18 Monaten in Subgruppen



Abbreviations: F=female; FAP=familial amyloidosis with polyneuropathy; LS=least squares; M=male; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neuropathy Impairment Score; V30M=valine to methionine mutation

Abbildung 2: Veränderung des Norfolk-QoL-DN nach 18 Monaten in Subgruppen

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Patisiran

Patisiran ist zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen. Dies entspricht den in der Studie APOLLO berücksichtigten Patienten.

3.2 Design und Methodik der Studie

APOLLO ist eine multizentrische, randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung des Nutzens und der Sicherheit von Patisiran bei hATTR-Patienten. Für APOLLO wurden erwachsene Patienten (N = 225) mit hATTR der Stadien 1 oder 2 eingeschlossen. Patienten im höchsten Krankheitsstadium 3 wurden nicht eingeschlossen, weil für diese Population nicht davon ausgegangen wurde, eine Veränderung im Krankheitsstatus nachweisen zu können [1]. Die Patienten waren zu Studienbeginn im Mittel 62 Jahre alt, 74 % waren Männer. Die Erstdiagnose lag im Durchschnitt 2,5 Jahre zurück, 53 % hatten bereits eine Tetramer-Therapie erhalten (33 % mit Tafamidis, 20 % mit Diflunisal). Die Baseline-Charakteristika sind weitgehend vergleichbar in den beiden Gruppen. Unterschiede von mehr als 10 % gab es z. B. für den Anteil asiatisch-stämmiger Patienten oder dem Genotyp (siehe Tabelle 12). Die mittlere Behandlungsdauer lag in der Placebogruppe bei 15 Monaten, in der Patisiran-Gruppe bei 18 Monaten, der Median lag in beiden Gruppen bei 19 Monaten (siehe Tabelle 11).

Die Zuteilung der Patienten zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe erfolgte im Verhältnis 2:1 mittels eines interaktiven Sprachantwortsystems. Die Auswertung der Wirksamkeitsdaten erfolgte nach einer modifizierten ITT-Analyse, bei der alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation berücksichtigt wurden. Das entsprach in der APOLLO-Studie allen randomisierten Patienten. Die Baseline-Charakteristika sind weitgehend vergleichbar in den beiden Gruppen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt (siehe 2.5.3).

3.3 Wirksamkeit

Die hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose ist eine progrediente Erkrankung, die letztlich zum Tod führt. Das mediane Überleben wird auf etwa 5 bis 15 Jahre geschätzt. Daher wurde Mortalität in der auf 18 Monate geplanten APOLLO-Studie nicht als Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Die berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität fokussieren insbesondere auf verschiedene Aspekte motorischer und autonomer Funktionen.

Der Anteil fehlender Werte war unterschiedlich in den Behandlungsarmen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Der höhere Anteil fehlender Werte in der Placebogruppe, der progrediente Krankheitsverlauf, die Sensitivitätsanalysen, die Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch sowie der Vergleich von mNIS+7-Werten von Studienabbrechern und Patienten, die die Studie fortführten (siehe Tabelle 10), deuten darauf hin, dass die berichteten Ergebnisse zumindest keine Überschätzung des wahren Effektes darstellen.

Der primäre Endpunkt mNIS+7 ist eine Kombination verschiedener neurologischer Untersuchungen und (semi-)objektiver Tests, deren Ergebnisse nicht direkt ausdrücken, in welchem Ausmaß Patienten sich beeinträchtigt fühlen (Tabelle 5). Daher wurde der Endpunkt mNIS+7 (und dessen Teilkomponenten) nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Die wichtigsten

sekundären Endpunkte zur Morbidität waren (in dieser Reihenfolge für die hierarchische Testprozedur): motorische Einschränkungen erfasst durch den NIS-Weakness (wegen fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt, siehe Tabelle 5), körperliche Funktionsfähigkeit erfasst mit der R-ODS, Gehfähigkeit erfasst mit dem 10-MWT, Ernährungszustand erfasst mit dem mBMI (wegen fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt) und Beeinträchtigung autonomer Funktionen erfasst mit dem COMPASS-31. Darüber hinaus wurden für die Bewertung der Wirksamkeit die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes, erfasst mit der EQ VAS, sowie die Mobilität der Patienten, erfasst mit dem PND-Score und dem FAP-Stadium, berücksichtigt.

Alle berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte zeigen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Patisiran-Gruppe (ausgenommen Veränderungen im FAP-Stadium und PND-Score, für die nur deskriptive Auswertungen vorliegen). Der Effekt tritt konsistent über alle vorab definierten Subgruppen auf. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen stellen sich vor allem als Stabilisierung bis leichte Verbesserung in der Patisiran-Gruppe dar, während die Beschwerden in der Placebogruppe über den Studienverlauf zunehmen.

Für die eingesetzten Messinstrumente liegen keine validierten MID vor. Daher wurden für das Dossier die Effektstärken für den primären Endpunkt mNIS+7, den 10-MWT, den COMPASS-31, die EQ VAS und den R-ODS mit Hedges' g berechnet, d. h. ein Wert von 0,2 ist die untere Schwelle der klinischen Relevanz. Mit Ausnahme des COMPASS-31 sind alle Unterschiede klinisch relevant. Für den PND-Score und das FAP-Stadium wurden Verschlechterungen um eine Stufe (z. B. von Mobilität ohne Gehhilfe zu Mobilität nur mit Gehhilfe) als klinisch relevant angesehen. Der Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung um eine Stufe nach 18 Monaten ist auf beiden Skalen in der Placebogruppe etwa doppelt so hoch wie in der Interventionsgruppe.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bezüglich der Morbidität zeigen sich bei hohem Verzerrungspotential statistisch signifikante und überwiegend klinisch relevante Effekte zugunsten der Patisiran-Gruppe bei hATTR-Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Effekte zeigen sich insbesondere bei allen Endpunkten, die Aspekte der körperlichen Funktionsfähigkeit bzw. motorischer Einschränkungen erfassen.

3.4 Lebensqualität

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem Norfolk-QoL-DN erfasst (siehe Tabelle 6). Auch für den Norfolk-QoL-DN ist der Anteil fehlender Werte nach 18 Monaten in der Kontrollgruppe erheblich höher als in der Interventionsgruppe, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann (siehe Tabelle 10 und 3.3). Eine validierte MID liegt nicht vor, daher wurde für das Dossier die Effektstärke Hedges' g berechnet.

Bezüglich des Norfolk-QoL-DN zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Patisiran-Gruppe. Der Effekt tritt gleichgerichtet in den vorab definierten Subgruppen auf. Der Unterschied zwischen den Studiengruppen stellt sich als Stabilisierung bis leichte Verbesserung in der Patisiran-Gruppe dar, während die Lebensqualität in der Placebogruppe über den Studienverlauf abnimmt. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist klinisch relevant.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigt sich bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der Patisiran-Gruppe bei hATTR-Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem ersten Tag bis 28 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Die mediane Behandlungsdauer betrug 18,6 Monate in beiden Studiengruppen.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren in der Placebogruppe häufiger (14,3 % versus 4,7 %, $p = 0,0169$). Todesfälle während der Studie traten bei 6 (7,8 %) Patienten der Placebogruppe und bei 7 (4,7 %) Patienten der Patisiran-Gruppe auf (Tabelle 20). Infusionsbedingte Reaktionen waren in der Interventionsgruppe etwa doppelt so häufig wie in der Kontrollgruppe, aber von maximal moderatem Schweregrad. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studienteilnahme führten, schwere unerwünschte Ereignisse sowie Todesfälle waren in der Placebo-Gruppe etwas häufiger als in der Interventionsgruppe.

Im Rahmen der APOLLO-Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse vorab definiert. Aufgrund der Wirkungsweise des Medikaments wurden allerdings neben den Standarderhebungen zur Sicherheit auch ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt, um mögliche Nebenwirkungen einer Vitamin-A-Reduktion zu erfassen. Darüber hinaus wurde aufgrund von Anforderungen der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA für neurologisch wirksame Arzneimittel das Auftreten von suizidalem Verhalten als UE im Rahmen der Behandlung untersucht. Für beide Bereiche konnte im Rahmen der Studie kein erhöhtes Risiko für Patienten der Interventionsgruppe festgestellt werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Basierend auf den vorliegenden Daten ist das Sicherheitsprofil von Patisiran akzeptabel. Die Aussagekraft der vorliegenden Daten ist begrenzt durch den hohen Anteil fehlender Werte, die Fallzahl der Studie und das Fehlen von Langzeitbeobachtungen. Weitere Daten zum Sicherheitsprofil von Patisiran werden im Rahmen einer noch laufenden Open-Label-Extensionsstudie erhoben.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Nutzenbewertung von Patisiran basiert auf der zulassungsbegründenden Studie APOLLO. Es handelt sich bei der Studie APOLLO um eine multizentrische, randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der 18-monatigen Behandlung mit Patisiran bei hATTR-Patienten (N = 225).

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Patisiran ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie APOLLO

Endpunkt	Ergebnis Patisiran versus Placebo	Effekt
Morbidität		
10-Meter Ganggeschwindigkeit (10-MWT) Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ¹⁾	0,31 [0,23; 0,39], p < 0,001	↑
COMPASS-31 Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ¹⁾	-7,5 [-11,9; -3,2], p < 0,001	↑ ²⁾
EQ VAS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ¹⁾	9,5 [4,3; 14,8], p < 0,001	↑
R-ODS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ¹⁾	9,0 [7,0; 10,9], p < 0,001	↑
FAP-Stadium Verschlechtert / unverändert / verbessert / fehlend (%)	14 / 76 / 3 / 7 versus 27 / 44 / 0 / 29	-
PND-Score Verschlechtert / unverändert / verbessert / fehlend (%)	20 / 65 / 8 / 7 versus 42 / 30 / 0 / 29	-
Lebensqualität		
Norfolk-QoL-DN Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ¹⁾	-21,1 [-27,2; -15,0], p < 0,001	↑
Sicherheit		
SUE Gesamt, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert	54 (36,5) versus 31 (40,3) 0,91 [0,64; 1,28], p = 0,5764	↔
Schwere UE, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert	42 (28,4) versus 28 (36,4) 0,78 [0,53; 1,15], p = 0,2138	↔
Therapieabbrüche aufgrund UE, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert	7 (4,7) versus 11 (14,3) 0,33 [0,13; 0,82], p = 0,0169	↑
Tod, n (%) Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert	7 (7,4) versus 6 (7,8) 0,61 [0,21; 1,74], p = 0,3537	↔

¹⁾ Mixed-Effects Model Repeated Measures

²⁾ Unterschied nicht klinisch relevant

Abkürzungen: COMPASS 31: Composite Autonomic Symptom Score; EQ VAS: EuroQoL visual analogue scale; FAP: familial amyloidotic polyneuropathy; PND: polyneuropathy disability; QoL-DN: Quality of Life – Diabetic Neuropathy; R-ODS: Rasch-built Overall DisabilityScale; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **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 Neurol* 2017;17:181.
2. **Alnylam.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB 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 [unveröffentlicht]. 01.10.2018.
3. **Alnylam.** 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) (APOLLO); clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
4. **Alnylam.** 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 (APOLLO); clinical study protocol (ALN-TTR02-004) [unveröffentlicht]. 2015.
5. **Alnylam.** 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 (APOLLO); statistical analysis plan (Protocol ALN-TTR02-004) [unveröffentlicht]. 2015.
6. **Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al.** Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
7. **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). *Eur J Cancer* 2013;49:2910-2918.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Onpattro: European public assessment report: EMEA/H/C/004699/0000 [online]. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 08.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf.
9. **Middleton A, Fritz SL, Lusardi M.** Walking speed: the functional vital sign. *J Aging Phys Act* 2015;23:314-322.
10. **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;168:1266-1277.
11. **Salbach NM, O'Brien K, Brooks D, Irvin E, Martino R, Takhar P, et al.** Speed and distance requirements for community ambulation: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(1):117-128 e111.

12. **Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W.** COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012;87(12):1196-1201.
13. **Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al.** Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci* 2014;344:121-128.
14. **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. *Eur J Neurol* 2015;22:1124-1130.
15. **Van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V.** Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(2):190-196.
16. **Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al.** Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:104-114.