

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Tafamidis (Vyndaqel®)*

PFIZER PHARMA GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

**Modul 4 A**

*Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei  
erwachsenen Patienten mit symptomatischer  
Polyneuropathie im Stadium 1*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	58

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	60
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	61
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	61
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	61
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	61
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	62
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	65
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	67
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche .....	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	69
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	69
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	79
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	80
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	82
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	82
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	83
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	83
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	84
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	85
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	85
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	86
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	87
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	87
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	88
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	88
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	88
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	89
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	89
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	89
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	89
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	90
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	92
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	93
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	93
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	93
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	93
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	93

4.6 Referenzliste.....	95
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>100</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>107</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>110</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>112</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>133</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>159</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche.....	14
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche.....	16
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche .....	17
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche.....	25
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche.....	26
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche .....	28
Tabelle 4-7: Patientencharakteristika .....	37
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis.....	45
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche .....	48
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche .....	49
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche .....	50
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	59
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	60
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche .....	62
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleich.....	62
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche .....	66
Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche .....	67
Tabelle 4-27: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	68
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche .....	70
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche .....	72
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche ...	72
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche .....	79
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	79
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	80
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	81
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	81
Tabelle 4-37: Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	83
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	84
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	85
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	86
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	88
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	88
Tabelle 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	92

Tabelle 4-45 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 14.10.2020..	101
Tabelle 4-46 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 13.10.2020 .....	102
Tabelle 4-47 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis September 2020.....	102
Tabelle 4-48 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 14.10.2020..	103
Tabelle 4-49 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 13.10.2020 .....	104
Tabelle 4-50 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis September 2020.....	105
Tabelle 4-51 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche.....	110
Tabelle 4-52 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund – RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche .....	110
Tabelle 4-53 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-54 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....	112
Tabelle 4-55 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche.....	120
Tabelle 4-56 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....	120
Tabelle 4-57 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen – RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche .....	128
Tabelle 4-58 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....	128
Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B3461020 .....	134
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APOLLO .....	141
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	160

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche.....	47
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	58
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....	64
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche .....	65
Abbildung 5: Flow-Chart der Studie B3461020 .....	140
Abbildung 6: Flow-Chart der Studie APOLLO .....	158

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanintransaminase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
AST	Aspartattransaminase
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BSAHP	Body Surface Area Heat Pain
BSATP	Body Surface Area Touch Pressure
CMAP	Muskelsummenpotenzial (Compound Muscle Action Potential)
COMPASS-31	Composite Autonomic Symptom Score-31
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HBsAg	Oberflächenprotein der Virushülle des Hepatitis-B-Virus (HBV Surface Antigen)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HP	Heat Pain
HRdb	Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung (Heart Rate Response to deep breathing)
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IENFD	Intraepidermal Nerve Fiber Density
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRS	Interactive Response System
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
LLN	Lower Limit of Normal
LNP	Lipidnanopartikel
LOCF	Last-Observation-Carried-Forward
mBMI	Modifizierter Body Mass Index
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MI	Multiple Imputation
mITT	Modified Intention-to-Treat
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures)
mNIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCS	Nerve Conduction Studies
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS-LL	NIS – Lower Limbs
NIS-W	NIS – Weakness

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (Non-steroidal anti-inflammatory Drugs)
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids
NYHA	New-York-Heart-Association
PP	Per-Protocol Population
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QoL-DN	Quality of Life – Diabetic Neuropathy
QST	Quantitative sensorische Tests
R-ODS	Rash-built Overall Disability Scale
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGNFD	Dichte der Schweißdrüsennervenfaser (Sweat Gland Nerve Fiber Density)
siRNA	Small interfering RNA
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query)
SNAP	Sensorisches Nervenaktionspotenzial (Sensory Nerve Action Potential)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T10MWT	Timed 10-Meter Walk Test
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TP	Touch Pressure
TQoL	Total Quality of Life
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VerfO	Verfahrensordnung
VDT	Vibrationsdetektionsschwelle (Vibration Detection Threshold)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

##### **Patientenpopulation**

Tafamidis<sup>1</sup> ist zugelassen für die „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1).“ Bei Tafamidis handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der fortgesetzten Anerkennung des Orphan Drug Status vom 17.02.2020 (EMA/H/C/002294/X/0049/G) nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der Europäischen Union (EU) vom 16.12.1999 (2-4).

*Ziel des vorliegenden Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der Transthyretin (TTR)-Amyloidose durch Tafamidis im Vergleich zu Patisiran bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1.*

##### **Intervention**

Die Intervention besteht aus der dauerhaften Verabreichung von Tafamidis (365 Tage/Jahr) in Form einer 1-mal täglichen oralen Einnahme einer Weichkapsel (20 mg Tafamidis-Meglumin) entsprechend der Fachinformation.

##### **Vergleichstherapie**

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2020-B-131) (5) setzte der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:

- Patisiran

Dieser Festlegung folgend, wird im vorliegenden Modul 4 A ein möglicher Vergleich von Tafamidis mit Patisiran untersucht.

##### **Endpunkte**

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

---

<sup>1</sup> Zur Erhöhung der Lesbarkeit wird der Begriff „Tafamidis“ im vorliegenden Dossier für die beiden zugelassenen Formen des Wirkstoffs verwendet: Tafamidis-Meglumin (das Meglumin-Salz von Tafamidis) in der Dosierung 20 mg sowie Tafamidis als freie Säure in der Dosierung 61 mg.

## Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Tafamidis mit der jeweiligen zVT identifiziert werden können, wird nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

## Datenquellen

Mittels den im Abschnitt 4.3.2.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregister-suchen konnten die Zulassungsstudien des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis (B3461020) sowie der zVT Patisiran (APOLLO) als relevante Datenquellen identifiziert werden. Verfügbare Quellen, die für die Untersuchungen im vorliegenden Modul 4 A herangezogen werden konnten, sind in Abschnitt 4.3.2.1.4 aufgelistet.

## Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert, die für eine Nutzenbewertung relevant sind. Es wird zunächst nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für folgende direkte Vergleiche gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-1 selektiert:

- Tafamidis im Vergleich zu Patisiran

Sollten bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien keine passenden Studien zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden, wird nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht mit

- dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis,
- der zVT Patisiran.

Die entsprechend angepassten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT für indirekte Vergleiche mit Tafamidis sind in Tabelle 4-2 dargestellt, die Kriterien für Studien mit der zVT Patisiran in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (ATTR-PN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</li> <li>• Andere, nicht für das relevante</li> </ul>	Konsistenz mit Fachinformation

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
			Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	
2	<b>Intervention</b>	Therapie mit Tafamidis-Meglumin (20 mg) gemäß Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abweichende nicht äquivalente Formulierungen/ Dosierungen von Tafamidis</li> <li>Andere Interventionen</li> </ul>	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Patisiran	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendung von Patisiran abweichend von der Zulassung</li> <li>Andere Therapien</li> </ul>	Festlegung des G-BA (5)
4	<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen.	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerFO des G-BA (6), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen (7).
7	<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup> .	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
		<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung</p>		

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (ATTR-PN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</li> <li>• Andere, nicht für das relevante Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation</li> </ul>	Konsistenz mit Fachinformation
2	<b>Intervention</b>	Therapie mit Tafamidis-Meglumin (20 mg) gemäß Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende nicht äquivalente Formulierungen/ Dosierungen von Tafamidis</li> <li>• Andere Interventionen</li> </ul>	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkungen		-
4	<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen.	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (6), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen (7).

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
7	<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup> .	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (ATTR-PN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</li> <li>• Andere, nicht für das relevante Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation</li> </ul>	Konsistenz mit Fachinformation
2	<b>Intervention</b>	Therapie mit Patisiran gemäß Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen von Patisiran</li> <li>• Andere Interventionen</li> </ul>	zVT (5)
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkungen		-
4	<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität,	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität,	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (6),

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
		Lebensqualität, Nebenwirkungen.	Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können.	Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen (7).
7	<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup> .	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Es konnte keine adäquate Evidenz für einen aussagekräftigen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis mit der zVT Patisiran identifiziert werden. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tafamidis kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise entfällt entsprechend.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Durch systematische Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurden die RCT B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sowie die RCT APOLLO mit der zVT Patisiran identifiziert, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo untersucht wurden. Es besteht jedoch keine ausreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen für einen methodisch tragfähigen indirekten Vergleich. So wurden etwa in der Studie APOLLO Patienten mit TTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) aller Stadien 1-3 eingeschlossen, mehr als die Hälfte der Patienten befanden sich im Stadium 2 und somit nicht in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Daten zu Patienten ausschließlich im Stadium 1 der Erkrankung stehen nicht zur Verfügung. Weiterhin zeigen sich erhebliche Unterschiede in den Baselinecharakteristika der beiden Studien hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, vorliegender TTR-Mutation und Vorbehandlungen. Aufgrund dieser Limitationen wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Somit liegen keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran im Anwendungsgebiet ATTR-PN vor.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**

#### **Zusatznutzen**

Die ATTR-PN ist eine chronische, fortschreitende und tödlich verlaufende Erkrankung. Bei Patienten mit ATTR-PN kommt es durch Ablagerung von TTR-Amyloid an peripheren Nervenfasern zu einer progredienten Degeneration der Nervenfunktion und einer fortschreitenden Einschränkung der sensorischen, motorischen und autonomen Fähigkeiten. Nach Auftreten und zunehmender Verschlechterung typischer Symptome wie Muskelschwäche in den unteren Extremitäten, Gangstörung sowie Gleichgewichts- und Sensibilitätsstörungen führt die ATTR-PN nach 7-12 Jahren zum Tod (8, 9).

Seit 2011 ist Tafamidis zur Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1). Die Behandlung mit Tafamidis stellte die erste spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-PN dar. Heute ist Tafamidis durch ein umfangreiches klinisches Studienprogramm und jahrelange Erfahrung in der klinischen Praxis das am besten untersuchte Arzneimittel für Patienten mit ATTR-PN und gilt entsprechend seit einigen Jahren als Standardtherapie für Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 (8, 10). Langzeitdaten sowohl aus klinischen Studien als auch aus der klinischen Praxis (u. a. aus dem Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey [THAOS]) zeigen, dass eine Behandlung mit Tafamidis bei Patienten mit ATTR-PN auch über mehrere Jahre das Fortschreiten neurologischer Einschränkungen verzögert, besonders bei einem frühzeitigen Beginn der Behandlung (11-13). Dies spiegelt sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wider. So war bei Patienten mit ATTR-PN unter Behandlung mit Tafamidis über einen Zeitraum von bis zu 5,5 Jahren eine relativ konstante Lebensqualität (erhoben mittels Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy [QoL-DN]) zu beobachten, insbesondere im Vergleich zu der deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität bei

unbehandelten Patienten über einen Zeitraum von nur 18 Monaten im Placebo-Arm der Studie B3461023 (13). Auch die sehr gute Verträglichkeit von Tafamidis, die sich bereits in klinischen Studien zeigte, bestätigte sich in weiterführenden Beobachtungsstudien, in denen über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt bis zu 6 Jahren keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse (UE) auftraten und sich auch die Unbedenklichkeit hinsichtlich hepatischer Ereignisse, Überempfindlichkeiten oder Überdosierungen bestätigte (14).

Analysen von Langzeitdaten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert (15, 16). Während sich Schätzungen in der Literatur zur medianen Überlebenszeit unbehandelter Patienten nach Auftreten der Erkrankung auf ca. 10 Jahre belaufen, waren etwa in einer Langzeitstudie 75-85 % der mit Tafamidis behandelten Patienten 8-9 Jahre nach Beginn der Behandlung – und schätzungsweise 11-14 Jahre nach dem ersten Auftreten der Erkrankung – noch am Leben (16). Für ATTR-PN-Patienten mit einer Val30Met-Mutation, welche die in Deutschland am häufigsten auftretende pathogene *TTR*-Mutation darstellt, konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten um 82-91 % reduziert (15).

Tafamidis ist, anders als die übrigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien Patisiran und Inotersen, oral anwendbar, was der von der Mehrzahl der Patienten präferierten Darreichungsform entspricht (17, 18). Zudem erfordert eine Behandlung mit Tafamidis keine interventionsspezifische Prä- oder Begleitmedikation oder eine ergänzende Einnahme von Vitamin A. Tafamidis kann aufgrund der sehr guten Verträglichkeit einfach und gemäß Zulassung breit eingesetzt werden, ohne dass eine gesonderte durch die Therapie angezeigte medizinische Überwachung der Patienten nötig ist. Gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der EU vom 16.12.1999 (2) ist Tafamidis als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (3, 4). Als solches war Tafamidis bereits Gegenstand einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V. Dabei erkannte der G-BA im Juni 2012 Tafamidis auf Basis der Zulassungsstudie B3461020, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis gegenüber Placebo gezeigt wurde, im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Zusatznutzen zu (19). Begründet wurde dieser Zusatznutzen mit dem Effekt, den Tafamidis auf die neurologische Beeinträchtigung der Patienten mit ATTR-PN hatte (20).

Seit dieser ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Arzneimittel geändert. Nachdem Tafamidis knapp sieben Jahre lang die einzig verfügbare kausal wirksame pharmakologische Therapie für Patienten mit ATTR-PN darstellte, sind seit 2018 mit den Wirkstoffen Patisiran und Inotersen zwei weitere krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Für die erneute Nutzenbewertung von Tafamidis im Anwendungsgebiet ATTR-PN legte der G-BA Patisiran als zVT fest (5). Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier gefolgt (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1). Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Die RCT B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die RCT APOLLO mit der zVT untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo. Ein methodisch tragfähiger indirekter Vergleich

konnte anhand dieser Studien jedoch nicht durchgeführt werden, da sich die Studienpopulationen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, vorliegender *TTR*-Mutation und Vorbehandlungen erheblich unterscheiden. Da somit keine Evidenz identifiziert werden konnte, die sich zur Ableitung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber Patisiran eignet, ist gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein **Zusatznutzen** von Tafamidis gegenüber Patisiran im vorliegenden Anwendungsgebiet **nicht belegt**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Tafamidis ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1).

Die Erstzulassung von Tafamidis erfolgte am 16. November 2011 zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1). Die Zulassung von Tafamidis zu diesem Zeitpunkt erfolgte als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der EU vom 16.12.1999 (2). Im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V erkannte der G-BA Tafamidis in diesem Anwendungsgebiet einen geringen Zusatznutzen zu (19). Am 17. Februar 2020 erfolgte eine Erweiterung der Zulassung von Tafamidis um die Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) unter fortgesetzter Anerkennung des Orphan Drug Status (EMA/H/C/002294/X/0049/G) (3, 4). Im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum neuen Anwendungsgebiet erkannte der G-BA Tafamidis einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zu (21).

Wenn der Umsatz eines zu bewertenden Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Der G-BA hat die PFIZER PHARMA GmbH mit dem Schreiben vom 25.08.2020 dazu aufgefordert, für beide zugelassenen Indikationen von Tafamidis entsprechende Nachweise zu erbringen, da der Schwellenwert von 50 Millionen Euro überschritten wurde.

***Ziel des vorliegenden Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der TTR-Amyloidose durch Tafamidis im Vergleich zu Patisiran bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1.***

### **Patientenpopulation**

Tafamidis ist indiziert zur Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1).

Bei Patienten mit einer ATTR-PN kommt es durch Ablagerung von TTR-Amyloid an peripheren Nervenfasern zu einer progredienten Degeneration der Nervenfunktion und einer fortschreitenden Einschränkung der sensorischen, motorischen und autonomen Fähigkeiten. Nach Auftreten und zunehmender Verschlechterung typischer Symptome wie Muskelschwäche in den unteren Extremitäten, Gangstörung sowie Gleichgewichts- und Sensibilitätsstörungen führt die ATTR-PN nach 7-12 Jahren zum Tod (8, 9).

### **Intervention**

Die Intervention besteht aus der dauerhaften Verabreichung von Tafamidis (365 Tage/Jahr) in Form einer 1-mal täglichen oralen Einnahme einer Weichkapsel (20 mg Tafamidis-Meglumin) entsprechend der Fachinformation.

### **Vergleichstherapie**

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2020-B-131) (5) setzte der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zVT fest:

- Patisiran

Dieser Festlegung folgend, wird im vorliegenden Modul 4 A ein möglicher Vergleich von Tafamidis mit Patisiran untersucht.

## Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

## Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Tafamidis mit der jeweiligen zVT identifiziert werden können, wird nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

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

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert, die für eine Nutzenbewertung relevant sind. Es wird zunächst nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für folgende direkte Vergleiche gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-4 selektiert:

- Tafamidis im Vergleich zu Patisiran

Sollten bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien keine passenden Studien zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden, wird nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht mit

- dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis,

- der zVT Patisiran.

Die entsprechend angepassten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT für indirekte Vergleiche mit Tafamidis sind in Tabelle 4-5 dargestellt, die Kriterien für Studien mit der zVT Patisiran in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (ATTR-PN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</li> <li>• Andere, nicht für das relevante Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation</li> </ul>	Konsistenz mit Fachinformation
2	<b>Intervention</b>	Therapie mit Tafamidis-Meglumin (20 mg) gemäß Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende nicht äquivalente Formulierungen/ Dosierungen von Tafamidis</li> <li>• Andere Interventionen</li> </ul>	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Patisiran	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung von Patisiran abweichend von der Zulassung</li> <li>• Andere Therapien</li> </ul>	Festlegung des G-BA (5)
4	<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerFO des G-BA (6), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen (7).

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
7	<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup> .	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (ATTR-PN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</li> <li>• Andere, nicht für das relevante Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation</li> </ul>	Konsistenz mit Fachinformation
2	<b>Intervention</b>	Therapie mit Tafamidis-Meglumin (20 mg) gemäß Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende nicht äquivalente Formulierungen/ Dosierungen von Tafamidis</li> <li>• Andere Interventionen</li> </ul>	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkungen		-

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
4	<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (6), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen (7).
7	<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup> .	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (ATTR-PN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</li> <li>• Andere, nicht für das relevante Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation</li> </ul>	Konsistenz mit Fachinformation
2	<b>Intervention</b>	Therapie mit Patisiran gemäß Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen von Patisiran</li> <li>• Andere Interventionen</li> </ul>	zVT (5)
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkungen		-
4	<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerFO des G-BA (6), Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen (7).
7	<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer oder systematischer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup> .	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Begründung
				<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Es wurden umfassende, systematische bibliografische Literaturrecherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sowie der zVT Patisiran im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Tafamidis und Patisiran im Anwendungsgebiet Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 erfolgte am 15.10.2020 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die an die jeweilige Datenbank angepassten Suchstrategien setzten sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, der Intervention und des Studientyps zusammen. Für die Suche nach RCT wurden validierte Filter zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (22). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Den Recherchen nach RCT mit Tafamidis für direkte sowie für indirekte Vergleiche lagen dieselben Suchstrategien (beschrieben in Anhang 4-A1) zugrunde. Die Ergebnisse der entsprechenden Suchen in den Datenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 (RCT mit Tafamidis für einen direkten Vergleich mit Patisiran) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.2 (RCT mit Tafamidis und Patisiran für indirekte Vergleiche) beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis sowie der zVT Patisiran erfolgte am 15.10.2020 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Da generell nur nach der Intervention gesucht wurde, lagen den Suchen nach RCT mit Tafamidis für direkte sowie für indirekte Vergleiche dieselben Suchstrategien (beschrieben in Anhang 4-B1) zugrunde. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suchen in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 (RCT mit Tafamidis für einen direkten Vergleich mit Patisiran) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.3 (RCT mit Tafamidis und Patisiran für indirekte Vergleiche) beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte am 15.10.2020 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sowie der zVT Patisiran:

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Am 15.10.2020 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sowie der zVT Patisiran. Dabei wurden folgende relevante Verfahren identifiziert und zugehörige Dokumente nach Daten aus bereits identifizierten Studien durchsucht:

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Amyloidose), Vorgangsnummer 2011-12-15-D-025
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie), Vorgangsnummer 2020-03-01-D-510
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Amyloidose), Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/ Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Auf der Internetseite des G-BA wurden die relevanten Verfahren im Anwendungsgebiet nach Daten zu den identifizierten Studien durchsucht. Sämtliche Bewertungen wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Nachweise der Aussagekraft vorgelegt.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wurde gemäß Dossievorlage jeweils das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Gegenstand der Untersuchungen im vorliegenden Modul 4 A sind die Studie B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis und die Studie APOLLO mit der zVT Patisiran.

#### **Patientencharakteristika**

Anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden die Patienten in den Studien beschrieben (Tabelle 4-7):

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
<b>Demografische Charakteristika</b>	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	MW (SD) Median (Min-Max)
Altersgruppe	n (%) ≤ 65 Jahre > 65 Jahre
Region <sup>a</sup>	n (%) Europa Nordamerika Weitere Regionen
Abstammung <sup>a</sup>	n (%) Kaukasisch Lateinamerikanisch Hispanisch oder lateinamerikanisch Weder hispanisch noch lateinamerikanisch Unbekannt
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
Krankheitsdauer (in Monaten) <sup>b</sup>	MW (SD)
NIS-LL	MW (SD) Median (Min-Max)
mBMI <sup>c</sup>	MW (SD) Median (Min-Max)
TQoL	MW (SD) Median (Min-Max)
ATTR-PN Stadium	n (%) Stadium 1 Stadium 2 Stadium 3
Mutation	n (%) Val30Met Non-Val30Met
<p>a: In Abhängigkeit der verfügbaren Informationen</p> <p>b: Datum der Randomisierung – Datum des ersten ATTR-PN bezogenen Symptoms</p> <p>c: mBMI = Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>] × Serum-Albuminlevel [g/L].</p> <p>mBMI: Modifizierter Body Mass Index; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs; SD: Standardabweichung; TQoL: Total Quality of Life</p>	

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sollen gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte jedoch keine verfügbare Evidenz identifiziert werden, die einen entsprechenden Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis mit der zVT Patisiran ermöglicht (siehe Abschnitte 4.3.1.1.5 und 4.3.2.1.2.1). Somit wird an dieser Stelle auf eine Benennung von Endpunkten sowie eine Beschreibung ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung verzichtet.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen dargestellt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

---

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wird die beste verfügbare Evidenz dargestellt. Liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, wird nach Studien mit möglichen Brückenkomparatoren gesucht, damit ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien werden dann in Bezug auf die im Dossier vorgelegte Fragestellung (Population, Intervention, Brückenkomparator und Endpunkte) überprüft.

Für die betrachteten Populationen wird gemäß der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgegangen (23): „Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien Analysen der relevanten Teilpopulation vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich der Population bei weniger als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn Analysen der relevanten Teilpopulation vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind“.

Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Studiendesign; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei

substantieller klinischer Heterogenität zwischen den Studien kann der Vergleich keine verlässlichen Ergebnisse liefern.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
B3461020 (NCT00409175)	ja	ja	abgeschlossen <sup>a</sup>	18 Monate Studienbeginn: Januar 2007 Studienende: Mai 2009	Tafamidis-Meglumin (20 mg) Placebo
a: Gemäß ClinicalTrials.gov					

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

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 15.10.2020.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
B3461020 (NCT00409175)	Vergleich gegen Placebo, keine gegen die zVT Patisiran direkt vergleichende Studie
zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für einen direkten Vergleich mit der zVT Patisiran wurde am 15.10.2020 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A1. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 174 Treffer wurden anhand Abstract/Titel unter Zuhilfenahme der in Tabelle 4-4 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Dabei wurden keine potenziell relevanten Publikationen und somit keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert.

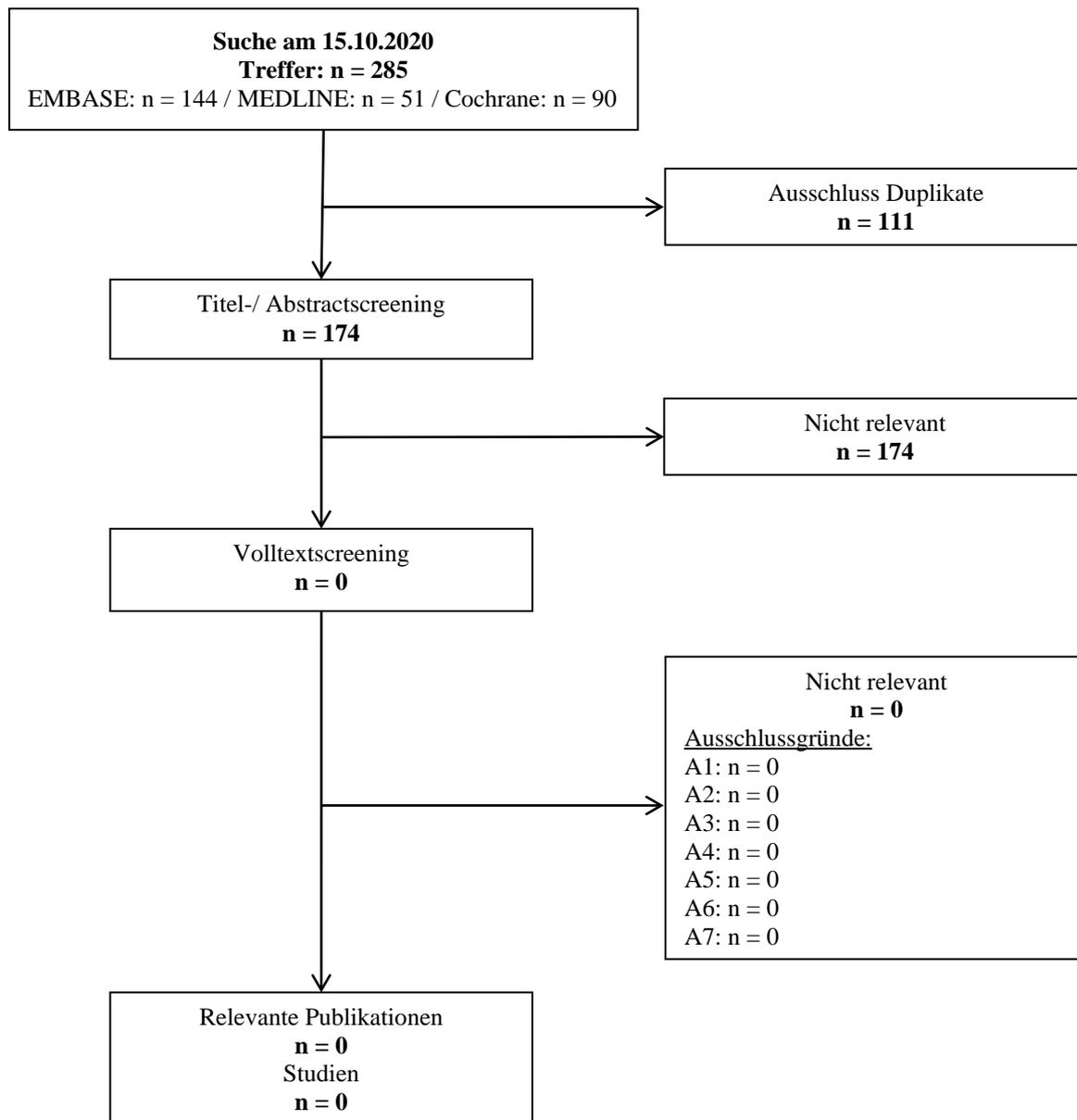


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

*Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche

<b>Studie</b>	<b>Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate<sup>a</sup>)</b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)</b>
keine	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.				

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

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 15.10.2020 ab.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 15.10.2020 ab.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
keine	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

*Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und*

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>					
B3461020 (NCT00409175)	ja	ja	abgeschlossen <sup>a</sup>	18 Monate Studienbeginn: Januar 2007 Studienende: Mai 2009	Tafamidis-Meglumin (20 mg) Placebo
<b>RCT mit der zVT Patisiran</b>					
Nicht zutreffend					
a: Gemäß ClinicalTrials.gov RCT: Randomized Controlled Trial; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 15.10.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	-

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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

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

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

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

### **RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche**

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche wurde am 15.10.2020 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind identisch mit den Suchstrategien für die Recherche nach RCT mit Tafamidis für direkte Vergleiche und finden sich in Anhang 4-A1. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 174 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Tabelle 4-5 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 8 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Von diesen wurden 3 für nicht relevant befunden und ausgeschlossen (siehe Tabelle 4-51). Die übrigen 5 Volltexte wurden als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Publikationen zur Zulassungsstudie B3461020 (24-26) bzw. zu Untersuchungen, die sowohl Daten der Studie B3461020 als auch von Extensionsstudien berichten (27, 28). Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach einzig die Studie B3461020 als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis im Anwendungsgebiet identifiziert.

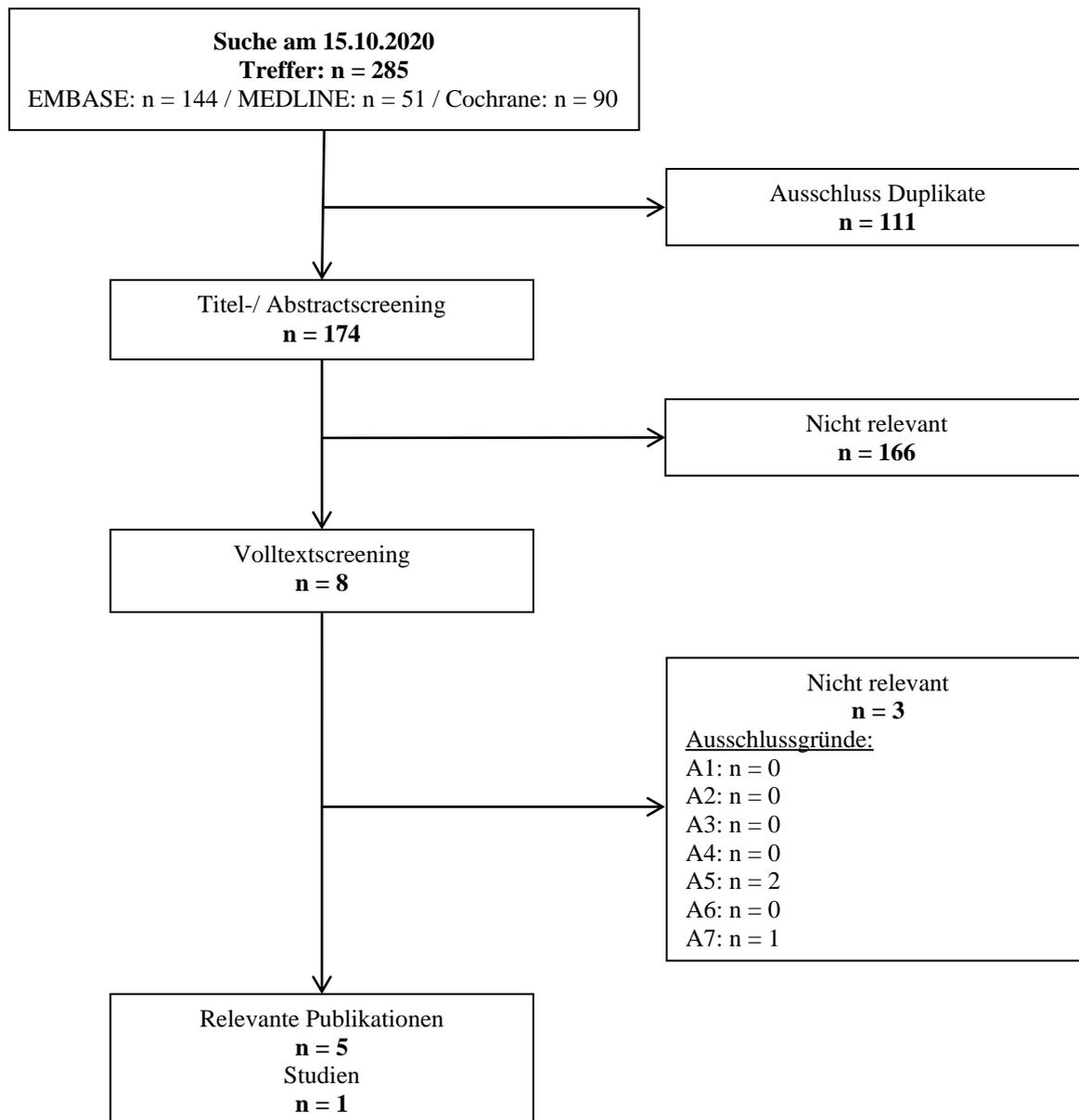


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

### RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche wurde am 15.10.2020 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A2. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 99 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Tabelle 4-6 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 8 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Von diesen wurde 1 für nicht relevant befunden und ausgeschlossen (siehe Tabelle 4-52). Die übrigen 7 Volltexte wurden als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Publikationen zur Zulassungsstudie

APOLLO (29-34) bzw. eine Publikation zu einem indirekten Vergleich zwischen Patisiran und Tafamidis, die ebenfalls Daten aus der Studie APOLLO enthält (35). Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach einzig die Studie APOLLO als RCT mit der zVT Patisiran im Anwendungsgebiet identifiziert.

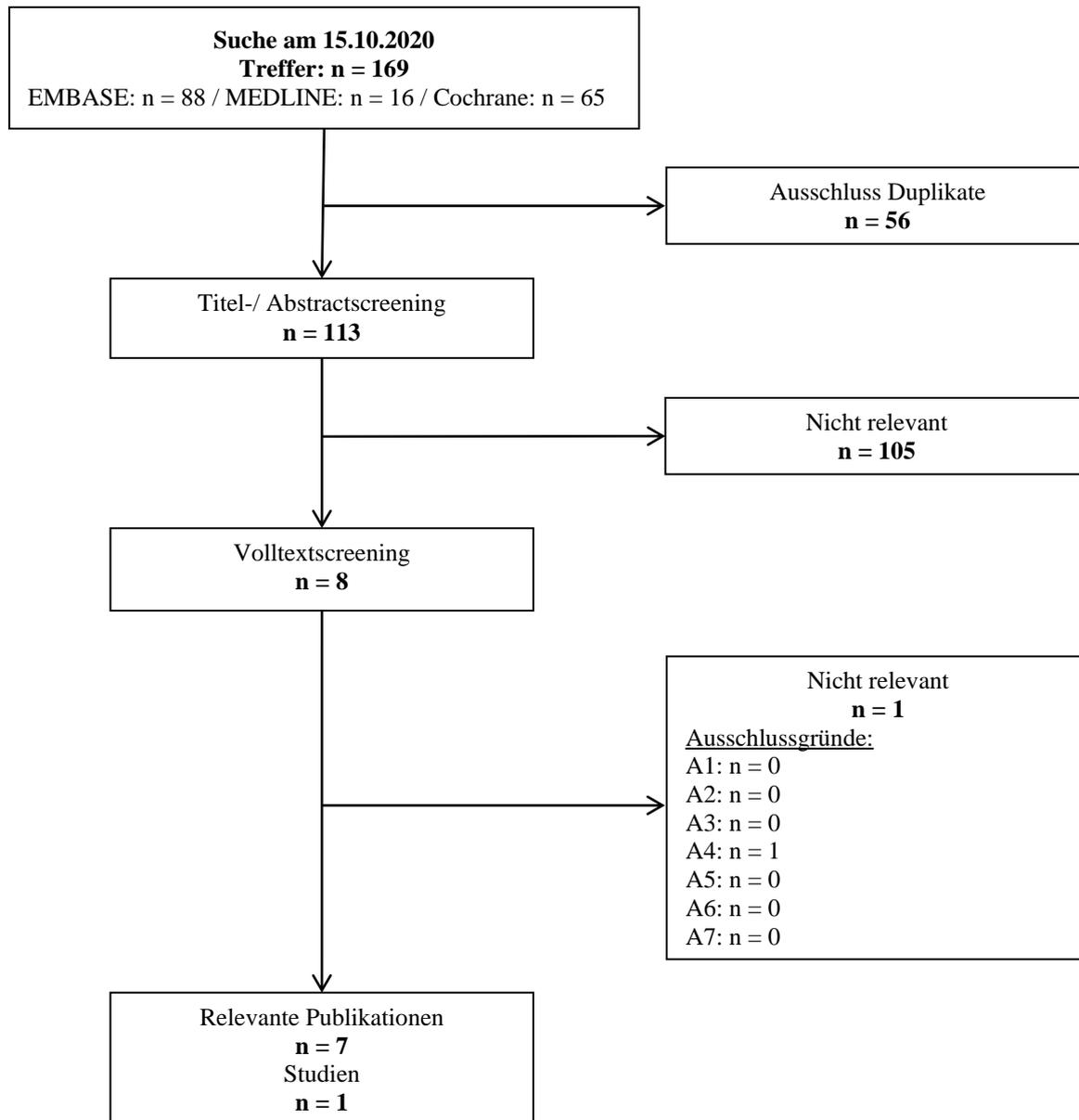


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche

#### 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über

*Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-23) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Die in der Suche in Studienregistern identifizierten relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sowie mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-25 aufgeführt. Im Clinical Data Suchportal der EMA sowie im AMIS wurden keine entsprechenden Einträge mit Ergebnisberichten identifiziert.

Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>				
B3461020 (NCT00409175)	ClinicalTrials.gov (36) EU-CTR (37, 38) ICTRP (39, 40)	ja	ja (24-28)	abgeschlossen
<b>RCT mit der zVT Patisiran</b>				
APOLLO (NCT01960348)	ClinicalTrials.gov (41) EU-CTR (42) ICTRP (43, 44)	nein	ja (29-35)	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 15.10.2020 ab.

**4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-23) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>				
B3461020 (NCT00409175)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2011-12-15-D-025) (45) IQWiG-Nutzenbewertung (A11-31) (46) G-BA-Beschluss und Tragende Gründe (19, 20)	ja	ja	ja
<b>RCT mit der zVT Patisiran</b>				
APOLLO (NCT01960348)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391) (47) G-BA-Nutzenbewertung (48) G-BA-Beschluss und Tragende Gründe (49, 50)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 15.10.2020 ab.

#### 4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-27: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
B3461020 (NCT00409175)	ja	ja	nein	ja (51)	ja (36-40)	ja (19, 24-28, 45, 46)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<b>RCT mit der zVT Patisiran</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
APOLLO (NCT01960348)	nein	nein	ja	nein	ja (41-44)	ja (29-35, 47-50)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

##### 4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>Studie zu Tafamidis</b>						
B3461020	Phase II/ III, RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit ATTR-PN mit dokumentierter Val30Met-Mutation	Tafamidis 20 mg 1-mal täglich (n = 65) Placebo (n = 63)	Screening: ca. 30 Tage Behandlung: 18 Monate Weiterbehandlung in der Extensionsstudie Fx-006	International (10 Zentren in 9 Ländern: Portugal, Frankreich, Schweden, Argentinien, Brasilien, Spanien, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika) 1/2007 – 5/2009	<u>Co-Primäre Endpunkte:</u> Response, basierend auf NIS-LL Veränderung der TQoL <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des NIS-LL Veränderung des mBMI Unerwünschte Ereignisse
<b>Studie zu Patisiran</b>						
APOLLO	Phase III, RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit ATTR-PN	Patisiran (n = 148) Placebo (n = 77)	Screening: innerhalb 42 Tage vor erster Dosis Behandlung: 18 Monate (79-80 Wochen) Nachbeobachtung 56 Tage	International: Amerika (Argentinien, Brasilien, Kanada, Mexiko, USA) Asien (Japan, Korea, Taiwan) Europa (Bulgarien, Deutschland, Frankreich,	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des mNIS+7 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte und weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Veränderung des

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Großbritannien, Italien, Niederlande, Portugal, Schweden, Spanien, Türkei, Zypern) 12/2013 – 08/2017	NIS+7 Veränderung des mBMI Veränderung des T10MWT Veränderung des COMPASS-31 Veränderung des EQ- 5D VAS Veränderung der ATTR-PN Klassifizierung Veränderung der NT- proBNP- Serumkonzentration Veränderung des Norfolk QoL-DN Veränderung des R-ODS Unerwünschte Ereignisse
ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; mBMI: Modifizierter Body Mass Index; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS: Neuropathy Impairment Score; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs; Norfolk QoL-DN: Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids; R-ODS: Rash-built Overall Disability Scale; TQoL: Total Quality of Life						

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tafamidis/Patisiran	Placebo	Begleitmedikation
B3461020	20 mg Tafamidis-Weichkapsel 1-mal täglich oral	Placebo-Weichkapseln 1-mal täglich oral	<p>Begleitmedikation (in beiden Armen):</p> <p>Begleitmedikation konnte gemäß Entscheidung der Prüffärzte eingesetzt werden. Medikamente mit enger therapeutischer Breite (wie Warfarin und Digoxin) sollten mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Die folgenden Behandlungen waren nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dauerhafte Einnahme von NSAID (definiert als Einnahme &gt; 3- bis 4-mal pro Monat); erlaubt waren aber folgende NSAID: Acetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indomethicin, Ketoprofen, Nabumetone, Naproxen, Nimesulide, Piroxicam, Sulindac.</li> <li>- Lebertransplantation (Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, haben die Studie abgebrochen)</li> </ul>
APOLLO	0,3 mg/kg Körpergewicht alle 21 Tage für 78 Wochen durch 70-minütige Infusion	0,9%ige Kochsalzlösung alle 21 Tage für 78 Wochen durch 70-minütige Infusion	<p>Alle Medikamente mit Ausnahme der nachstehend aufgeführten waren erlaubt (in beiden Armen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die unter den Ausschlussgründen aufgeführten Medikamente</li> <li>- Gegenwärtige Einnahme von Tafamidis, Doxycyclin oder Tauroursodesoxycholsäure; bei Einnahme in der Vergangenheit muss eine 14-tägige Auswaschphase vor der ersten Dosis erfolgt sein</li> <li>- Gegenwärtige Einnahme von Diflunisal; bei Einnahme in der Vergangenheit muss eine 3-tägige andauernde Auswaschphase vor der ersten Dosis erfolgt sein</li> <li>- Studienmedikation einer anderen Medikamentenstudie</li> <li>- Kortikosteroide, außer solche, die zur Behandlung einer Infusionsreaktion oder topisch oder als Inhalation verabreicht wurden</li> </ul>
NSAID: Nichtsteroidale Antirheumatika			

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	B3461020		APOLLO	
	Tafamidis N = 64	Placebo N = 61	Patisiran N = 148	Placebo N = 77
<b>Demografische Charakteristika</b>				
<b>Geschlecht n (%)</b>				
Männlich	32 (50,0)	26 (42,6)	109 (73,6)	58 (75,3)
Weiblich	32 (50,0)	35 (57,4)	39 (26,4)	19 (24,7)

Studie	B3461020		APOLLO	
	Tafamidis N = 64	Placebo N = 61	Patisiran N = 148	Placebo N = 77
<b>Alter (in Jahren)</b>				
MW (SD)	39,8 (12,7)	38,4 (12,9)	59,6 (11,96)	62,2 (10,76)
Median (Min-Max)	35,5 (25-74)	34,0 (22-71)	62,0 (24-83)	63 (34-80)
<b>Alterskategorien n (%)<sup>a</sup></b>				
≤ 65 Jahre	59 (92,2)	58 (95,1)	86 (58,1)	44 (57,1)
> 65 Jahre	5 (7,8)	3 (4,9)	62 (41,9)	33 (42,9)
<b>Geografische Region n (%)</b>				
Europa	52 (81,3)	51 (83,6)	62 (41,9)	36 (46,8)
Nordamerika	-	-	37 (25,0)	10 (13,0)
Weitere Regionen	12 (18,8)	10 (16,4)	49 (33,1)	31 (40,3)
<b>Abstammung n (%)</b>				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	-	-	17 (11,5)	11 (14,3)
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch	-	-	130 (86,7)	65 (84,4)
Unbekannt	-	-	1 (0,7)	1 (1,3)
Kaukasisch	56 (87,5)	54 (88,5)	-	-
Lateinamerikanisch	6 (9,4)	6 (9,8)	-	-
Nicht verfügbar	2 (3,1)	1 (1,6)	-	-
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>				
<b>Krankheitsdauer seit erstem Symptom (in Monaten)<sup>b</sup></b>		<b>Seit Diagnose (in Jahren)</b>		
MW (SD)	47,0 (48,4)	34,7 (32,9)	2,39 (3,261)	2,60 (3,244)
Median (Min-Max)	28,0 (3-268)	21,0 (2-133)	1,34 (0,0-21,0)	1,41 (0,0-16,5)
<b>NIS-LL-Wert</b>				
MW (SD)	8,4 (11,4)	11,4 (13,5)	36,8 (18,2)	34,8 (17,8)
Median (Min-Max)	4,0 (0-54)	6,0 (0-57)	k.A.	k.A.
<b>mBMI</b>				
MW (SD)	1.004,59 (165,2)	1.011,54 (212,9)	969,7 (210,5)	989,9 (214,2)
Median (Min-Max)	974,7 (655,1-1.510,4)	983,8 (533,3-1.581,5)	k.A.	
<b>TQoL</b>				
MW (SD)	27,3 (24,2)	30,8 (26,7)	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)
Median (Min-Max)	19,0 (-1-110)	22,0 (0-107)	k.A.	
<b>ATTR-PN Stadium n (%)</b>				
1	k.A. <sup>c</sup>		67 (45,3)	37 (48,1)

Studie	B3461020		APOLLO	
	Tafamidis N = 64	Placebo N = 61	Patisiran N = 148	Placebo N = 77
2			81 (54,7)	39 (50,6)
3			0	1 (1,3)
<b>Mutation n (%)</b>				
Val30Met	64 (100)	61 (100)	56 (37,8)	40 (51,9)
Non Val30Met	0	0	92 (62,2)	37 (48,1)
<b>Vorbehandelt mit TTR-Tetramer-Stabilisator n (%)</b>				
Nein	64 (100)	61 (100)	70 (47,3)	36 (46,8)
Ja	0	0	78 (52,7)	41 (53,2)
- Tafamidis	-	-	47 (31,8)	27 (35,1)
- Diflunisal	-	-	31 (20,9)	14 (18,2)
<b>Studienabbrecher<sup>d</sup>; n (%)</b>				
Gesamt	18 (27,7)	19 (30,2)	10 (6,8)	22 (28,6)
Einwilligung zurückgezogen	1 (1,5)	2 (3,2)	1 (0,7)	11 (14,3)
Lebertransplantation <sup>e</sup>	13 (20,0)	13 (20,6)	-	-
UE, die zum Studienabbruch führten	4 (6,2)	3 (4,6)	2 (1,4)	6 (7,8)
Andere Gründe	0	1 (1,6)	-	-
Tod	-	-	6 (1,4)	4 (5,2)
Entscheidung des Arztes	-	-	0 (0,0)	1 (1,3)
Protokollverletzer	-	-	1 (0,7)	0 (0,0)

a: In der APOLLO-Studie ist die Kategorisierung < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre

b: Datum der Randomisierung – Datum des ersten ATTR-PN bezogenen Symptoms

c: Das Krankheitsstadium nach Coutinho wurde in der Studie B3461020 nicht erhoben. Die krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline zeigen jedoch, dass sich fast alle Patienten zu Beginn der Studie in Stadium 1 der Erkrankung befanden (52). Entsprechend erhielt Tafamidis eine Zulassung zur Behandlung der ATTR-PN im Stadium 1 (1).

d: Sie Anzahl der Studienabbrecher in der Studie B3461020 beziehen sich auf alle randomisierten Patienten (Tafamidis N = 65 und Placebo N = 63), alle anderen Angaben auf die ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit mind. einer Einnahme der Studienmedikation und mindestens einem post-Baseline Wert für NIS-LL und TQoL oder Abbruch der Studie wegen einer Lebertransplantation). Die Angaben für die Studie APOLLO beziehen sich auf alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation.

e: Die Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, mussten gemäß Protokoll die Studie B3461020 abbrechen

ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; SD: Standardabweichung; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: Keine Angaben; mBMI: Modifizierter Body Mass Index; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs; TQoL: Total Quality of Life; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

## **Studie B3461020**

### ***Studiendesign***

Bei der Studie B3461020 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/ III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis (20 mg) im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Studienteilnehmer wurden in zwei vergleichende Arme mit entweder einer Behandlung mit Tafamidis oder mit Placebo in einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt. In beiden Therapiearmen war eine symptomatische Standardversorgung begleitend vorgesehen. Die Randomisierung erfolgte in 4er-Blöcken und wurde nach Zentrum stratifiziert. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interaktives Voice Response System (IVRS). Dabei überwachte ein Data Monitoring Committee (DMC) die Sicherheit und Wirksamkeit der Studie. Eine Interim-Sicherheitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 25 % der Patienten die 6-Monats-Visite absolviert hatten. Weiterhin wurde eine Interim-Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse durchgeführt, nachdem 80 % der Patienten die 12-monatige Auswertung vollendet hatten. Aufgrund dieser Analyse empfahl das DMC, die Studie fortzuführen. Die Interim-Analyse war entblindet, aber die Verblindung blieb bestehen für Patienten und Untersucher, und die Ergebnisse der Interim-Analyse wurden nicht mit dem Sponsor geteilt. Es erfolgte eine entsprechende Anpassung der p-Werte.

Die koprimären Endpunkte der Studie B3461020 waren Ansprechen (gemessen anhand eines prädefinierten Responsekriteriums auf der Skala des Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs [NIS-LL] zur Messung neurologischer Einschränkungen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des Norfolk QoL-DN). Es wurden 128 Patienten im Verhältnis 1:1 zu den Behandlungsarmen Tafamidis 20 mg oder Placebo randomisiert. Die Behandlungszeit betrug 18 Monate.

### ***Patientencharakteristika***

In der Studie B3461020 war der Mittelwert des Alters der Patienten im Tafamidis-Arm 39,8 Jahre, im Vergleichsarm 38,4 Jahre (siehe Tabelle 4-30). Das Alter der Patienten ist somit in beiden Studienarmen vergleichbar. Der Anteil an Frauen lag bei 50,0 % im Tafamidis-Arm

und bei 57,4 % im Vergleichsarm. Die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie war kaukasisch (87,5 % im Tafamidis-Arm und 88,5 % im Vergleichsarm) und stammte aus Europa (81,3 % im Tafamidis-Arm und 83,6 % im Vergleichsarm).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit dem ersten Symptom sowie die krankheitsspezifischen Ausgangswerte NIS-LL und Total Quality of Life (TQoL) unterscheiden sich gering zwischen den Patienten des Tafamidis- und Placebo-Arms. Patienten im Tafamidis-Arm haben trotz längerer Dauer der Symptome bessere Ausgangswerte im NIS-LL und im TQoL als Patienten im Placebo-Arm (NIS-LL: 8,4 versus 11,4 Punkte; TQoL: 27,3 versus 30,8 Punkte). Es sind keine Unterschiede im modifizierten Body Mass Index (mBMI) erkennbar. Da allerdings eine adäquate Randomisierung durchgeführt wurde, ist von einer zufälligen Verteilung auszugehen und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind zu vernachlässigen.

In die Studie wurden Patienten mit ATTR-PN mit dokumentierter Val30Met-Mutation und hauptsächlich im Stadium 1 der Erkrankung eingeschlossen. Zwar wurde in der Studie B3461020 das Krankheitsstadium nach Coutinho nicht erhoben, die krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline zeigen jedoch, dass sich fast alle Patienten zu Beginn der Studie in Stadium 1 der Erkrankung befanden (52). Sowohl für den NIS-LL als auch den Norfolk QoL-DN-Score konnte bei ATTR-PN-Patienten mit Val30Met-Mutation gezeigt werden, dass sie mit dem Krankheitsstadium korrelieren. In der entsprechenden Korrelationsstudie hatten Patienten im Stadium 1 im Mittel einen NIS-LL-Wert von 6,9 und einen TQoL-Wert von 21,0, Patienten in den Stadien 2 und 3 zeigten im Mittel NIS-LL-Werte von 55,3 bzw. 69,0 und TQoL-Werte von 73,1 bzw. 95,4 (53). In der Studie B3461020 hatten Patienten im Tafamidis- bzw. Placebo-Arm zu Baseline im Mittel einen NIS-LL-Wert von 8,4 bzw. 11,4 und einen TQoL-Wert von 27,3 bzw. 30,8 (51). Auf dieser Basis erhielt Tafamidis eine Zulassung zur Behandlung der ATTR-PN im Stadium 1 (1).

Die Anzahl der Studienabbrecher war in der RCT in beiden Armen vergleichbar (27,7 % und 30,2 %). Die Studie wurde zumeist aufgrund von Lebertransplantationen (in jedem Arm erhielten jeweils 13 Personen ein Lebertransplantat) abgebrochen. Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, mussten gemäß Protokoll die Studie abbrechen.

## **Studie APOLLO**

### ***Studiendesign***

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung zu zeigen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit ATTR-PN eingeschlossen. In der Studie waren auch Patienten eingeschlossen, die neben einer krankheitsbedingten Polyneuropathie eine kardiale Beteiligung als Manifestation der TTR-Amyloidose aufwiesen. Die Studienteilnehmer wurden in zwei vergleichende Arme mit entweder einer Behandlung mit Patisiran oder mit Placebo in einem Verhältnis von 2:1 zugeteilt. In beiden Therapiearmen war eine symptomatische Standardversorgung begleitend vorgesehen. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines Interactive Response Systems (IRS)

bzw. IVRS unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren: NIS (5-49 vs. 50-130), früher Krankheitsbeginn mit Val30Met-Genotyp (im Alter < 50 Jahre) vs. alle anderen Genotypen (einschließlich Val30Met mit spätem Krankheitsbeginn) und vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren (Tafamidis und Diflunisal) vs. keine vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren.

Der primäre Endpunkt der Studie APOLLO war die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des modified Neuropathy Impairment Scores +7 (mNIS+7). Es wurden 225 Patienten zu den Behandlungsarmen Patisiran (148 Patienten) oder Placebo (77 Patienten) randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 18 Monate.

### ***Patientencharakteristika***

In der Studie APOLLO war der Mittelwert des Alters der Patienten im Patisiran-Arm 59,6 Jahre, im Vergleichsarm 62,2 Jahre (siehe Tabelle 4-30). Das Alter der Patienten ist somit in beiden Studienarmen vergleichbar. Der Anteil an Frauen lag bei 26,4 % im Patisiran-Arm und bei 24,7 % im Vergleichsarm. Etwas mehr als 10 % der Studienteilnehmer war hispanisch oder lateinamerikanisch, der größte Anteil der Patienten war aus Westeuropa (41,9 % im Patisiran-Arm und 46,8 % im Vergleichsarm).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit der Diagnose betrug im Patisiran-Arm 2,39 Jahre und im Vergleichsarm 2,60 Jahre. Es sind keine bedeutsamen Unterschiede im NIS (80,93 im Patisiran-Arm und 74,61 im Vergleichsarm), im mBMI (969,7 vs. 989,9 kg/m<sup>2</sup> × g/l) oder im TQoL (59,6 vs. 55,5) zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten (45,3% und 48,1%) waren im ATTR-PN Stadium 1. Ein Patient im Vergleichsarm war im Stadium 3 und der Rest der Patienten war im Stadium 2. Der Anteil der Patienten mit einer Val30Met-Mutation lag bei 37,8 % im Patisiran-Arm und 51,9 % im Vergleichsarm. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten waren bereits mit einem Tetramer-Stabilisator vorbehandelt (52,7 % und 53,2 %).

Die Anzahl der Studienabbrecher war im Patisiran-Arm niedriger als im Vergleichsarm (6,8 % vs. 28,6 %).

### **Vergleichbarkeit der Studien B3461020 und APOLLO**

Ein methodisch tragfähiger indirekter Vergleich kann aufgrund der aktuellen Datenlage nicht durchgeführt werden, da die Grundvoraussetzungen bei den identifizierten Studien nicht gegeben sind. Es kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Zielpopulationen anhand der verfügbaren Baselinecharakteristika gefunden werden.

Die Zielpopulation von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht erwachsenen Patienten mit TTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1. In der Studie B3461020 stehen Daten für diese Patienten zur Verfügung. Im Gegensatz dazu wurden in der Studie APOLLO ATTR-PN-Patienten aller Stadien 1-3 eingeschlossen, hauptsächlich Patienten in den Stadien 1 und 2. Dabei befanden sich mehr als die Hälfte der Patienten im Stadium 2 und somit nicht in der Zielpopulation, womit die Studienpopulationen hinsichtlich der Krankheitsschwere zu Baseline zu weit weniger als den mindestens nötigen 80 %

übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Daten aus der Studie APOLLO zu Patienten ausschließlich im Stadium 1 der Erkrankung stehen nicht zu Verfügung. Dieser Unterschied in den Studienpopulationen spiegelt sich auch in den Baselinecharakteristika zur Morbidität bzw. Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten wider. In der Studie B3461020 hatten Patienten im Tafamidis- bzw. Placebo-Arm zu Baseline im Mittel einen NIS-LL-Wert von 8,4 bzw. 11,4 und einen TQoL-Wert von 27,3 bzw. 30,8. Im Vergleich dazu weisen entsprechende Werte zu Baseline im Patisiran- bzw. Placebo-Arm der Studie APOLLO (36,8 bzw. 34,8 im NIS-LL, 59,6 bzw. 55,5 in der TQoL) darauf hin, dass die Patienten in dieser Studie im Mittel deutlich schwerer erkrankt waren.

Darüber hinaus wurden in der Studie B3461020 ausschließlich Patienten mit Val30Met-Mutation eingeschlossen. In der Studie APOLLO wurden auch Patienten mit anderen TTR-Mutationen eingeschlossen, der Anteil an Patienten mit Val30Met-Mutation lag bei 37,8 % im Patisiran-Arm und bei 51,9 % im Placebo-Arm. Daten zu einer Patientenpopulation, die ausschließlich Patienten mit Val30Met-Mutation umfasst, standen für die Studie APOLLO nicht zur Verfügung.

Zudem lassen sich weitere Unterschiede in den Baselinecharakteristika feststellen: In der Studie B3461020 waren die Patienten deutlich jünger (mittleres Alter 39,8 bzw. 38,4 Jahre in den jeweiligen Behandlungsarmen) im Vergleich zur Studie APOLLO (mittleres Alter 59,6 bzw. 62,2 Jahre in den jeweiligen Behandlungsarmen). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigt sich die Studie B3461020 nahezu ausgeglichen, während in der Studie APOLLO etwa dreiviertel der Patienten männlich waren.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht in der Vorbehandlung der Patienten. Während in der Studie B3461020 Patienten vor dem Einschluss in die Studie noch keine kausal wirkende Therapie zur Behandlung der ATTP-PN erhalten hatten, wurde in der Studie APOLLO etwa die Hälfte der Patienten im Vorfeld bereits mit Tafamidis oder Diflunisal behandelt. Diflunisal ist wie Tafamidis ein TTR-Tetramer-Stabilisator, für den allerdings keine Zulassung im Anwendungsgebiet besteht.

Die Heterogenität der Studien B3461020 und APOLLO war bereits zuvor Gegenstand einer wissenschaftlichen Evaluation, in der sie als ungeeignet zur Durchführung indirekter Vergleiche der Therapien mit Tafamidis und Patisiran bei Patienten mit ATTR-PN befunden wurden (54). Insgesamt ist mit der fehlenden Ähnlichkeit der identifizierten Studien die Grundvoraussetzung für die Durchführung eines aussagekräftigen indirekten Vergleichs nicht erfüllt.

Vor diesem Hintergrund wird davon Abstand genommen, einen indirekten Vergleich durchzuführen. Im Folgenden wird daher auch auf eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials, auf eine Darstellung der Ergebnisse der Studie sowie auf einen deskriptiven Vergleich zwischen Tafamidis und Patisiran verzichtet.

#### 4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-37: Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte und Zusatzauswertungen  (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>a</sup>  (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>b</sup>  (ja/nein [Zitat])
B3461020 (NCT00409175)	ja (51, 55)	ja (36-40)	ja (19, 24-28, 45, 46)
APOLLO (NCT01960348)	nein	ja (41-44)	ja (29-35, 47-50)

a: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.  
b: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Durch systematische Literaturrecherchen und

Studienregistersuchen wurden die RCT B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sowie die RCT APOLLO mit der zVT Patisiran identifiziert, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo untersucht wurden. Aufgrund der Limitationen eines indirekten Vergleiches (v. a. hinsichtlich der Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der Studiendesigns und der Studienpopulation) wurde auf die Durchführung eines solchen verzichtet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tafamidis kein Zusatznutzen gegenüber der zVT Patisiran abgeleitet werden. Entsprechend entfällt eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die ATTR-PN ist eine chronische, fortschreitende und tödlich verlaufende Erkrankung. Bei Patienten mit ATTR-PN kommt es durch Ablagerung von TTR-Amyloid an peripheren Nervenfasern zu einer progredienten Degeneration der Nervenfunktion und einer fortschreitenden Einschränkung der sensorischen, motorischen und autonomen Fähigkeiten.

Nach Auftreten und zunehmender Verschlechterung typischer Symptome wie Muskelschwäche in den unteren Extremitäten, Gangstörung sowie Gleichgewichts- und Sensibilitätsstörungen führt die ATTR-PN nach 7-12 Jahren zum Tod (8, 9).

Seit 2011 ist Tafamidis zur Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1). Die Behandlung mit Tafamidis stellte die erste spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-PN dar. Heute ist Tafamidis durch ein umfangreiches klinisches Studienprogramm und jahrelange Erfahrung in der klinischen Praxis das am besten untersuchte Arzneimittel für Patienten mit ATTR-PN und gilt entsprechend seit einigen Jahren als Standardtherapie für Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 (8, 10). Langzeitdaten sowohl aus klinischen Studien als auch aus der klinischen Praxis (u. a. aus dem THAOS) zeigen, dass eine Behandlung mit Tafamidis bei Patienten mit ATTR-PN auch über mehrere Jahre das Fortschreiten neurologischer Einschränkungen verzögert, besonders bei einem frühzeitigen Beginn der Behandlung (11-13). Dies spiegelt sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wider. So war bei Patienten mit ATTR-PN unter Behandlung mit Tafamidis über einen Zeitraum von bis zu 5,5 Jahren eine relativ konstante Lebensqualität (erhoben mittels Norfolk QoL-DN) zu beobachten, insbesondere im Vergleich zu der deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität bei unbehandelten Patienten über einen Zeitraum von nur 18 Monaten im Placebo-Arm der Studie B3461023 (13). Auch die sehr gute Verträglichkeit von Tafamidis, die sich bereits in klinischen Studien zeigte, bestätigte sich in weiterführenden Beobachtungsstudien, in denen über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt bis zu 6 Jahren keine unerwarteten UE auftraten und sich auch die Unbedenklichkeit hinsichtlich hepatischer Ereignisse, Überempfindlichkeiten oder Überdosierungen bestätigte (14).

Analysen von Langzeitdaten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert (15, 16). Während sich Schätzungen in der Literatur zur medianen Überlebenszeit unbehandelter Patienten nach Auftreten der Erkrankung auf ca. 10 Jahre belaufen, waren etwa in einer Langzeitstudie 75-85 % der mit Tafamidis behandelten Patienten 8-9 Jahre nach Beginn der Behandlung – und schätzungsweise 11-14 Jahre nach dem ersten Auftreten der Erkrankung – noch am Leben (16). Für ATTR-PN-Patienten mit Val30Met-Mutation, welche die in Deutschland am häufigsten auftretende pathogene TTR-Mutation darstellt, konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten um 82-91 % reduziert (15).

Tafamidis ist, anders als die übrigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien Patisiran und Inotersen, oral anwendbar, was der von der Mehrzahl der Patienten präferierten Darreichungsform entspricht (17, 18). Zudem erfordert eine Behandlung mit Tafamidis keine interventionsspezifische Prä- oder Begleitmedikation oder eine ergänzende Einnahme von Vitamin A. Tafamidis kann aufgrund der sehr guten Verträglichkeit einfach und gemäß Zulassung breit eingesetzt werden, ohne dass eine gesonderte durch die Therapie angezeigte medizinische Überwachung der Patienten nötig ist. Gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der EU

vom 16.12.1999 (2) ist Tafamidis als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (3, 4). Als solches war Tafamidis bereits Gegenstand einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dabei erkannte der G-BA im Juni 2012 Tafamidis auf Basis der Zulassungsstudie B3461020, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis gegenüber Placebo gezeigt wurde, im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Zusatznutzen zu (19). Begründet wurde dieser Zusatznutzen mit dem Effekt, den Tafamidis auf die neurologische Beeinträchtigung der Patienten mit ATTR-PN hatte (20).

Seit dieser ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Arzneimittel geändert. Nachdem Tafamidis knapp sieben Jahre lang die einzig verfügbare kausal wirksame pharmakologische Therapie für Patienten mit ATTR-PN darstellte, sind seit 2018 mit den Wirkstoffen Patisiran und Inotersen zwei weitere krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Für die erneute Nutzenbewertung von Tafamidis im Anwendungsgebiet ATTR-PN legte der G-BA Patisiran als zVT fest (5). Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier gefolgt (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1). Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Die RCT B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die RCT APOLLO mit der zVT untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo. Ein methodisch tragfähiger indirekter Vergleich konnte anhand dieser Studien jedoch nicht durchgeführt werden, da sich die Studienpopulationen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheits schwere, vorliegender *TTR*-Mutation und Vorbehandlungen erheblich unterscheiden. Da somit keine Evidenz identifiziert werden konnte, die sich zur Ableitung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber Patisiran eignet, ist gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA ein **Zusatznutzen** von Tafamidis gegenüber Patisiran im vorliegenden Anwendungsgebiet **nicht belegt**.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend	

## **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Oktober 2020.
2. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.01.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 198 vom 25.07.2019, S. 241–344) vom 20. Juni 2019. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1574074611291&uri=CELEX:02000R0141-20190726>. [Zugriff am: 22.10.2020]
3. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.2.2020 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2011)8519(final) unter besonderen Bedingungen erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Vyndaqel - Tafamidis“. 2020.
4. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report - Vyndaqel (tafamidis). 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf). [Zugriff am: 21.10.2020]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-131. Tafamidis zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1. Stand: 10. September 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 13. Oktober 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-10-13.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO_2020-07-16_iK-2020-10-13.pdf). [Zugriff am: 22.10.2020]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer. 20. September 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20\\_AM-RL-XII\\_Patiromer\\_D-351\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf). [Zugriff am: 22.10.2020]
8. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S14-26.
9. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019;9(9):e01371.
10. Lamb YN, Deeks ED. Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *Drugs*. 2019;79(8):863-74.
11. Mundayat R, Stewart M, Alvir J, Short S, Ong ML, Keohane D, et al. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial

- Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Neurol Ther.* 2018;7(1):87-101.
12. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid.* 2016;23(3):178-83.
  13. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid.* 2017;24(3):194-204.
  14. Huber P, Flynn A, Sultan MB, Li H, Rill D, Ebede B, et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Amyloid.* 2019;26(4):203-9.
  15. Coelho T, Ines M, Conceicao I, Soares M, de Carvalho M, Costa J. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology.* 2018;91(21):e1999-e2009.
  16. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebede B. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther.* 2020;9(1):105-15.
  17. Hsu K, de Almeida FF, Himick R, Richard S, Matheus SR, Lousada I. Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Burden of Disease and Treatment Perspectives. XII Congresso Paulista de Neurologia; Guarujá Brasil 2019.
  18. Stewart KD, Johnston JA, Matza LS, Curtis SE, Havel HA, Sweetana SA, et al. Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1385-99.
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine. 07. Juni 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf). [Zugriff am: 21.10.2020]
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumine. 7. Juni 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf). [Zugriff am: 20.10.2020]
  21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie). 20. August 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-510.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510.pdf). [Zugriff am: 20.10.2020]
  22. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-6-0.pdf>. [Zugriff am: 23.11.2020]
24. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
25. Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):464-8.
26. Keohane D, Schwartz J, Gundapaneni B, Stewart M, Amass L. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial. *Amyloid*. 2017;24(1):30-6.
27. Suhr OB, Conceicao IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon BG. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):101-12.
28. Amass L, Li H, Gundapaneni BK, Schwartz JH, Keohane DJ. Influence of baseline neurologic severity on disease progression and the associated disease-modifying effects of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):225.
29. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
30. Gonzalez-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol*. 2020;267(3):703-12.
31. Obici L, Berk JL, Gonzalez-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid*. 2020:1-10.
32. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019;139(4):431-43.
33. Zhang X, Goel V, Attarwala H, Sweetser MT, Clausen VA, Robbie GJ. Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(1):37-49.
34. Yamashita T, Ueda M, Koike H, Sekijima Y, Yoshinaga T, Kodaira M, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Sub-analysis in Japanese patients from the APOLLO study. *Neurol Clin Neurosci*. 2020;8(5):251-60.
35. Plante-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(4):473-81.

36. ClinicalTrials.gov. NCT00409175 - Titel: Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis. 2012. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00409175>. [Zugriff am: 15.10.2020]
37. EU-CTR. 2006-002792-41 - Titel: Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. 2006. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-002792-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002792-41). [Zugriff am: 15.10.2020]
38. Pfizer Inc. Public Disclosure Synopsis – Protocol FX-005 (B3461020) – 26 August 2014. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2006-002792-41/1/3883>. [Zugriff am: 21.10.2020]
39. ICTRP. EUCTR2006-002792-41-SE - Titel: Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. 2012. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002792-41-SE>. [Zugriff am: 15.10.2020]
40. ICTRP. NCT00409175 - Titel: Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00409175>. [Zugriff am: 15.10.2020]
41. ClinicalTrials.gov. NCT01960348 - Titel: APOLLO: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis. 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960348>. [Zugriff am: 15.10.2020]
42. EU-CTR. 2013-002987-17 - Titel: APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP). 2013. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002987-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002987-17). [Zugriff am: 15.10.2020]
43. ICTRP. EUCTR2013-002987-17-SE - Titel: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002987-17-SE>. [Zugriff am: 15.10.2020]
44. ICTRP. NCT01960348 - Titel: APOLLO: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960348>. [Zugriff am: 15.10.2020]
45. Pfizer Pharma GmbH. Tafamidis Meglumine (Vyndaqel®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. 2011. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-71/2011-12-12\\_Modul4A\\_Tafamidis.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-71/2011-12-12_Modul4A_Tafamidis.pdf). [Zugriff am: 20.10.2020]
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tafamidis Meglumine – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 122. 13. März 2012. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15->

- D-025\_Tafamidis%20Meglumin\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 22.10.2020]
47. Alnylam Germany GmbH. Patisiran (ONPATPRO®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2659/2018-10-01\\_Modul4A\\_Patisiran.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2659/2018-10-01_Modul4A_Patisiran.pdf). [Zugriff am: 22.10.2020]
  48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Patisiran-D-391.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf). [Zugriff am: 20.10.2020]
  49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 22. März 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf). [Zugriff am: 21.10.2020]
  50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 22. März 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf). [Zugriff am: 21.10.2020]
  51. FoldRx Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report for Protocol Fx-005 - Safety and Efficacy of Orally Administered Tafamidis (Fx-1006A) in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. 2010.
  52. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Vyndaqel - Procedure No.: EMEA/H/C/002294. 2011. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriff am: 22.10.2020]
  53. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2017;55(3):323-32.
  54. Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. Curr Med Res Opin. 2020;36(5):799-808.
  55. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalyse zur Studie B3461020: Geographic Region. 2020.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-45 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 14.10.2020

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 14.10.2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp tafamidis/	649
2	(tafamidis or vyndaquel or vyndaquel or vyndamax or FX1006A or FX-1006A or PF06291826 or PF-06291826 or PF6291826 or PF-6291826).mp.	694
3	594839-88-0.rm.	547
4	1 or 2 or 3	694
5	exp amyloidosis/ or exp amyloid/ or amyloid*.mp.	169.102
6	exp familial amyloidosis/ or exp familial amyloid polyneuropathy/ or exp amyloid neuropathy/ or FAP.mp.	11.248
7	exp polyneuropathy/ or polyneuropath*.mp.	50.287
8	exp transthyretin/ or (transthyretin or TTR).mp.	12.393
9	exp ATTR amyloidosis/ or ATTR.mp.	4.239
10	(ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp.	461
11	(Val30Met or V30M or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50R or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Phe33Leu or F33L or Ser23Asn or S23N or Cys10Arg or C10R or Arg34Thr or R34T or Ala36Pro or A36P or Thr49Ala or T49A or Gly47Glu or G47E).mp.	1.268
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	227.993
13	4 and 12	658
14	(random* or double-blind*).tw.	1.654.608
15	placebo*.mp.	472.640
16	14 or 15	1.870.755
17	13 and 16	<b>144</b>

Tabelle 4-46 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 13.10.2020

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 13.10.2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(tafamidis or vyndaquel or vyndaquel or vyndamax or FX1006A or FX-1006A or PF06291826 or PF-06291826 or PF6291826 or PF-6291826).mp.	254
2	exp Amyloidosis/ or exp Amyloid/ or amyloid*.mp.	118.245
3	exp Amyloidosis, Familial/ or exp Amyloid Neuropathies/ or exp Amyloid Neuropathies, Familial/ or FAP.mp.	7.461
4	exp Polyneuropathies/ or polyneuropath*.mp.	37.909
5	(transthyretin or TTR).mp. or exp Prealbumin/	9.422
6	(ATTR or ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp.	1.160
7	(Val30Met or V30M or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50R or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Phe33Leu or F33L or Ser23Asn or S23N or Cys10Arg or C10R or Arg34Thr or R34T or Ala36Pro or A36P or Thr49Ala or T49A or Gly47Glu or G47E).mp.	661
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	164.072
9	1 and 8	243
10	randomized controlled trial.pt.	515.040
11	(randomized or placebo).mp.	962.004
12	10 or 11	962.004
13	9 and 12	<b>51</b>

Tabelle 4-47 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis September 2020

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis September 2020	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(tafamidis or vyndaquel or vyndaquel or vyndamax or FX1006A or FX-1006A or PF06291826 or PF-06291826 or PF6291826 or PF-6291826).mp.	103

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis September 2020	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
2	exp Amyloidosis/ or exp Amyloid/ or amyloid*.mp.	2.950
3	exp Amyloidosis, Familial/ or exp Amyloid Neuropathies/ or exp Amyloid Neuropathies, Familial/ or FAP.mp.	410
4	exp Polyneuropathies/ or polyneuropath*.mp.	1.716
5	(transthyretin or TTR).mp. or exp Prealbumin/	1.031
6	(ATTR or ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp.	169
7	(Val30Met or V30M or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50R or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Phe33Leu or F33L or Ser23Asn or S23N or Cys10Arg or C10R or Arg34Thr or R34T or Ala36Pro or A36P or Thr49Ala or T49A or Gly47Glu or G47E).mp.	79
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	5.546
9	1 and 8	<b>90</b>

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-48 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 14.10.2020

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 14.10.2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp patisiran/	331
2	(patisiran* or onpattro or ALNTTR02 or ALN-TTR02 or ALN18328 or ALN-18328 or genz438027 or genz-438027).mp.	376
3	1420706-45-1.rn.	300
4	1 or 2 or 3	376
5	exp amyloidosis/ or exp amyloid/ or amyloid*.mp.	169.102
6	exp familial amyloidosis/ or exp familial amyloid polyneuropathy/ or exp amyloid neuropathy/ or FAP.mp.	11.248
7	exp polyneuropathy/ or polyneuropath*.mp.	50.287

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 14.10.2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
8	exp transthyretin/ or (transthyretin or TTR).mp.	12.393
9	exp ATTR amyloidosis/ or ATTR.mp.	4.239
10	(ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp.	461
11	(Val30Met or V30M or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50R or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Phe33Leu or F33L or Ser23Asn or S23N or Cys10Arg or C10R or Arg34Thr or R34T or Ala36Pro or A36P or Thr49Ala or T49A or Gly47Glu or G47E).mp.	1.268
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	227.993
13	4 and 12	300
14	(random* or double-blind*).tw.	1.654.608
15	placebo*.mp.	472.640
16	14 or 15	1.870.755
17	13 and 16	<b>88</b>

Tabelle 4-49 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 13.10.2020

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 13.10.2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(patisiran* or onpattro or ALNTTR02 or ALN-TTR02 or ALN18328 or ALN-18328 or genz438027 or genz-438027).mp.	133
2	exp Amyloidosis/ or exp Amyloid/ or amyloid*.mp.	118.245
3	exp Amyloidosis, Familial/ or exp Amyloid Neuropathies/ or exp Amyloid Neuropathies, Familial/ or FAP.mp.	7.461
4	exp Polyneuropathies/ or polyneuropath*.mp.	37.909
5	(transthyretin or TTR).mp. or exp Prealbumin/	9.422
6	(ATTR or ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp.	1.160

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 13.10.2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
7	(Val30Met or V30M or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50R or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Phe33Leu or F33L or Ser23Asn or S23N or Cys10Arg or C10R or Arg34Thr or R34T or Ala36Pro or A36P or Thr49Ala or T49A or Gly47Glu or G47E).mp.	661
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	164.072
9	1 and 8	99
10	randomized controlled trial.pt.	515.040
11	(randomized or placebo).mp.	962.004
12	10 or 11	962.004
13	9 and 12	<b>16</b>

Tabelle 4-50 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis September 2020

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis September 2020	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(patisiran* or onpattro or ALNTTR02 or ALN-TTR02 or ALN18328 or ALN-18328 or genz438027 or genz-438027).mp.	65
2	exp Amyloidosis/ or exp Amyloid/ or amyloid*.mp.	2.950
3	exp Amyloidosis, Familial/ or exp Amyloid Neuropathies/ or exp Amyloid Neuropathies, Familial/ or FAP.mp.	410
4	exp Polyneuropathies/ or polyneuropath*.mp.	1.716
5	(transthyretin or TTR).mp. or exp Prealbumin/	1.031
6	(ATTR or ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp.	169
7	(Val30Met or V30M or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50R or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Phe33Leu or F33L or Ser23Asn or S23N or Cys10Arg or C10R or Arg34Thr or R34T or Ala36Pro or A36P or Thr49Ala or T49A or Gly47Glu or G47E).mp.	79

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis September 2020	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	5.546
9	1 and 8	<b>65</b>

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020
<b>Suchstrategie</b>	tafamidis OR vyndaquel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR FX 1006A OR PF6291826 OR PF-6291826 OR PF 6291826 OR PF06291826 OR PF-06291826 OR PF 06291826 [intervention]
<b>Treffer</b>	<b>29</b>

<b>Studienregister</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020
<b>Suchstrategie</b>	tafamidis OR vyndaquel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR "FX 1006A" OR PF6291826 OR PF-6291826 OR "PF 6291826" OR PF06291826 OR PF-06291826 OR "PF 06291826"
<b>Treffer</b>	<b>10</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020
<b>Suchstrategie</b>	tafamidis OR vyndaquel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR FX 1006A OR PF6291826 OR PF-6291826 OR PF 6291826 OR PF06291826 OR PF-06291826 OR PF 06291826 [intervention] ALL [recruitment status]
<b>Treffer</b>	<b>34</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020
<b>Suchstrategie</b>	patisiran OR onpattro OR ALNTTR02 OR ALN-TTR02 OR ALN TTR02 OR ALN18328 OR ALN-18328 OR ALN 18328 OR genz438027 OR genz-438027 OR genz 438027 [intervention]
<b>Treffer</b>	<b>12</b>

<b>Studienregister</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020
<b>Suchstrategie</b>	patisiran OR onpattro OR ALNTTR02 OR ALN-TTR02 OR "ALN TTR02" OR ALN18328 OR ALN-18328 OR "ALN 18328" OR genz438027 OR genz-438027 OR "genz 438027"
<b>Treffer</b>	<b>7</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2020
<b>Suchstrategie</b>	patisiran OR onpattro OR ALNTTR02 OR ALN-TTR02 OR ALN TTR02 OR ALN18328 OR ALN-18328 OR ALN 18328 OR genz438027 OR genz-438027 OR genz 438027 [intervention] ALL [recruitment status]
<b>Treffer</b>	<b>19</b>

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-51 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Merlini, G.; Coelho, T.; Waddington Cruz, M.; Li, H.; Stewart, M.; Ebede, B. 2020. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. <i>Neurology and Therapy</i> , 9(1): 105-115	A5 Studientyp
2	Scott, L. J. 2014. Tafamidis: A review of its use in familial amyloid polyneuropathy. <i>Drugs</i> , 74(12): 1371-1378	A7 Publikationstyp
3	Waddington Cruz, M.; Amass, L.; Keohane, D.; Schwartz, J.; Li, H.; Gundapaneni, B. 2016. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. <i>Amyloid</i> , 23(3): 178-183	A5 Studientyp

Tabelle 4-52 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund – RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche

#	Quelle	Ausschlussgrund
4	Minamisawa, M.; Claggett, B.; Adams, D.; Kristen, A. V.; Merlini, G.; Slama, M. S.; Dispenzieri, A.; Shah, A. M.; Falk, R. H.; Karsten, V.; Sweetser, M. T.; Chen, J.; Riese, R.; Vest, J. Solomon, S. D. 2019. Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, with Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: The APOLLO Study. <i>JAMA Cardiology</i> , 4(5): 466-472	A4 Endpunkte

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für direkte Vergleiche

Register	Treffervzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge
Clinicaltrials.gov	29	(Laufende Nr. 1-29)	0
EU-CTR	10	(Laufende Nr. 30-39)	0
ICTRP	34	(Laufende Nr. 40-73)	0
Summe	$\Sigma = 73$	$\Sigma = 73$	$\Sigma = 0$

Tabelle 4-54 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT00409175	Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00409175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00409175</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(2)	NCT00630864	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630864</a>	A5 Keine RCT
(3)	NCT00694161	The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694161</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT00791492	An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791492</a>	A5 Keine RCT
(5)	NCT00925002	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Subjects With Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925002</a>	A5 Keine RCT
(6)	NCT00935012	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935012</a>	A5 Keine RCT
(7)	NCT01358565	Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358565</a>	A1 Falsche Population
(8)	NCT01369836	Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369836</a>	A1 Falsche Population
(9)	NCT01435655	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435655</a>	A5 Keine RCT
(10)	NCT01655511	Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655511</a>	A1 Falsche Population
(11)	NCT01775761	A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775761</a>	A1 Falsche Population
(12)	NCT01994889	Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994889</a>	A1 Falsche Population
(13)	NCT02146378	Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146378</a>	A5 Keine RCT
(14)	NCT02189330	A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189330</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	NCT02217813	A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217813</a>	A1 Falsche Population
(16)	NCT02406560	A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406560</a>	A1 Falsche Population
(17)	NCT02534740	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534740</a>	A1 Falsche Population
(18)	NCT02697864	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697864</a>	A1 Falsche Population
(19)	NCT02746926	A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746926</a>	A1 Falsche Population
(20)	NCT02791230	Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791230</a>	A5 Keine RCT
(21)	NCT03266705	A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266705</a>	A1 Falsche Population
(22)	NCT03280173	A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280173</a>	A1 Falsche Population
(23)	NCT03431896	Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896</a>	A2 Falsche Intervention
(24)	NCT03662191	Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662191</a>	A1 Falsche Population
(25)	NCT04108091	Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108091</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(26)	NCT04253353	A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253353</a>	A1 Falsche Population
(27)	NCT04513600	ATTR-Cardiomyopathy Stabilization Following Tafamidis Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513600</a>	A5 Keine RCT
(28)	NCT04535349	Quantitative Analysis of Myocardial Uptake of Bone Radiopharmaceuticals in Patients With Cardiac ATTR Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535349</a>	A5 Keine RCT
(29)	NCT04575116	A Study to Determine the Bioequivalence of Two Doses of Tafamidis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575116</a>	A1 Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(30)	2006-002792-41	Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002792-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002792-41</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(31)	2007-006791-12	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006791-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006791-12</a>	A5 Keine RCT
(32)	2008-001262-87	An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001262-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001262-87</a>	A5 Keine RCT
(33)	2009-011535-12	Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011535-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011535-12</a>	A5 Keine RCT
(34)	2012-002465-35	A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826)... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(35)	2013-002987-17	APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneu... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002987-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002987-17</a>	A2 Falsche Intervention
(36)	2014-001586-27	Study of SOM0226 in familial amyloid polyneuropathy (FAP) patients and asymptomatic carriers to evaluate protein stabilization activity. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001586-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001586-27</a>	A2 Falsche Intervention
(37)	2016-000868-42	A PHASE 3 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826) 20 MG OR 80 MG IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH TRANSTHYR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000868-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000868-42</a>	A5 Keine RCT
(38)	2019-001458-24	APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24</a>	A2 Falsche Intervention
(39)	2019-003153-28	HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003153-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003153-28</a>	A2 Falsche Intervention
<b>ICTRP</b>			
(40)	EUCTR2006-002792-41-SE	Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002792-41-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002792-41-SE</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(41)	EUCTR2007-006791-12-DE	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis - Not applicable. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006791-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006791-12-DE</a>	A5 Keine RCT
(42)	EUCTR2008-001262-87-PT	An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy . ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001262-87-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001262-87-PT</a>	
(43)	EUCTR2009-011535-12-DE	Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis . ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011535-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011535-12-DE</a>	A5 Keine RCT
(44)	EUCTR2012-002465-35-GB	A double-blind, randomized study looking at the efficacy, safety and tolerability of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg compared to placebo when taken daily by oral administration mouth in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-GB</a>	A1 Falsche Population
(45)	JPRN-JapicCTI-111678	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111678</a>	A5 Keine RCT
(46)	JPRN-jRCT1041200007	Pathophysiological impacts of tafamidis on cardiac transthyretin amyloidosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041200007">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041200007</a>	A5 Keine RCT
(47)	NCT00409175	Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00409175">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00409175</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(48)	NCT00630864	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630864</a>	A5 Keine RCT
(49)	NCT00694161	The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694161">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694161</a>	A5 Keine RCT
(50)	NCT00791492	An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter:	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791492">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791492</a>	
(51)	NCT00935012	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935012</a>	A5 Keine RCT
(52)	NCT01358565	Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358565</a>	A1 Falsche Population
(53)	NCT01369836	Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369836</a>	A1 Falsche Population
(54)	NCT01435655	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435655</a>	A5 Keine RCT
(55)	NCT01655511	Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655511</a>	A1 Falsche Population
(56)	NCT01775761	A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775761">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775761</a>	A1 Falsche Population
(57)	NCT01994889	Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994889">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994889</a>	A1 Falsche Population
(58)	NCT02146378	Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146378</a>	A5 Keine RCT
(59)	NCT02189330	A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189330">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189330</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(60)	NCT02217813	A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217813">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217813</a>	A1 Falsche Population
(61)	NCT02406560	A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406560</a>	A1 Falsche Population
(62)	NCT02534740	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02534740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02534740</a>	A1 Falsche Population
(63)	NCT02697864	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697864</a>	A1 Falsche Population
(64)	NCT02746926	A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02746926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02746926</a>	A1 Falsche Population
(65)	NCT02791230	Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791230</a>	A5 Keine RCT
(66)	NCT03266705	A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266705">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266705</a>	A1 Falsche Population
(67)	NCT03280173	A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280173">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280173</a>	A1 Falsche Population
(68)	NCT03662191	Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662191">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662191</a>	A1 Falsche Population
(69)	NCT04108091	Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108091">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108091</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(70)	NCT04253353	A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253353">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253353</a>	A1 Falsche Population
(71)	NCT04513600	ATTR-Cardiomyopathy Stabilization Following Tafamidis Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513600</a>	A5 Keine RCT
(72)	NCT04535349	Quantitative Analysis of Myocardial Uptake of Bone Radiopharmaceuticals in Patients With Cardiac ATTR Amyloidosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04535349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04535349</a>	A5 Keine RCT
(73)	NCT04575116	A Study to Determine the Bioequivalence of Two Doses of Tafamidis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575116">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575116</a>	A1 Falsche Population

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-55 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2, Tabelle 4-56	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-25
Clinicaltrials.gov	29	(Laufende Nr. 1-28)	1
EU-CTR	10	(Laufende Nr. 29-37)	1
ICTRP	34	(Laufende Nr. 38-69)	2
Summe	$\Sigma = 73$	$\Sigma = 69$	$\Sigma = 4$

Tabelle 4-56 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT00630864	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630864</a>	A5 Keine RCT
(2)	NCT00694161	The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Type TTR Amyloid Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694161</a>	
(3)	NCT00791492	An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791492</a>	A5 Keine RCT
(4)	NCT00925002	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Subjects With Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925002</a>	A5 Keine RCT
(5)	NCT00935012	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935012</a>	A5 Keine RCT
(6)	NCT01358565	Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358565</a>	A1 Falsche Population
(7)	NCT01369836	Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369836</a>	A1 Falsche Population
(8)	NCT01435655	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435655</a>	A5 Keine RCT
(9)	NCT01655511	Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655511</a>	A1 Falsche Population
(10)	NCT01775761	A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775761</a>	A1 Falsche Population
(11)	NCT01994889	Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994889</a>	A1 Falsche Population
(12)	NCT02146378	Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146378</a>	A5 Keine RCT
(13)	NCT02189330	A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples.	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189330</a>	
(14)	NCT02217813	A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217813</a>	A1 Falsche Population
(15)	NCT02406560	A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406560</a>	A1 Falsche Population
(16)	NCT02534740	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534740</a>	A1 Falsche Population
(17)	NCT02697864	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697864</a>	A1 Falsche Population
(18)	NCT02746926	A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746926</a>	A1 Falsche Population
(19)	NCT02791230	Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791230</a>	A5 Keine RCT
(20)	NCT03266705	A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266705</a>	A1 Falsche Population
(21)	NCT03280173	A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280173</a>	A1 Falsche Population
(22)	NCT03431896	Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896</a>	A2 Falsche Intervention
(23)	NCT03662191	Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662191</a>	A1 Falsche Population
(24)	NCT04108091	Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108091</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	NCT04253353	A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253353</a>	A1 Falsche Population
(26)	NCT04513600	ATTR-Cardiomyopathy Stabilization Following Tafamidis Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513600</a>	A5 Keine RCT
(27)	NCT04535349	Quantitative Analysis of Myocardial Uptake of Bone Radiopharmaceuticals in Patients With Cardiac ATTR Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535349</a>	A5 Keine RCT
(28)	NCT04575116	A Study to Determine the Bioequivalence of Two Doses of Tafamidis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575116</a>	A1 Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(29)	2007-006791-12	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006791-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006791-12</a>	A5 Keine RCT
(30)	2008-001262-87	An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001262-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001262-87</a>	A5 Keine RCT
(31)	2009-011535-12	Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011535-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011535-12</a>	A5 Keine RCT
(32)	2012-002465-35	A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35</a>	A1 Falsche Population
(33)	2013-002987-17	APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002987-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002987-17</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(34)	2014-001586-27	Study of SOM0226 in familial amyloid polyneuropathy (FAP) patients and asymptomatic carriers to evaluate protein stabilization activity. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001586-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001586-27</a>	A2 Falsche Intervention
(35)	2016-000868-42	A PHASE 3 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826) 20 MG OR 80 MG IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH TRANSTHYR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000868-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000868-42</a>	A5 Keine RCT
(36)	2019-001458-24	APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24</a>	A2 Falsche Intervention
(37)	2019-003153-28	HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003153-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003153-28</a>	A2 Falsche Intervention
<b>ICTRP</b>			
(38)	EUCTR2007-006791-12-DE	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis - Not applicable. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006791-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006791-12-DE</a>	A5 Keine RCT
(39)	EUCTR2008-001262-87-PT	An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy . ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001262-87-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001262-87-PT</a>	A5 Keine RCT
(40)	EUCTR2009-011535-12-DE	Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis . ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011535-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011535-12-DE</a>	A5 Keine RCT
(41)	EUCTR2012-002465-35-GB	A double-blind, randomized study looking at the efficacy, safety and tolerability of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg compared to placebo when taken daily by oral administration mouth in subjects diagnosed with	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-GB</a>	
(42)	JPRN-JapicCTI-111678	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111678</a>	A5 Keine RCT
(43)	JPRN-jRCT1041200007	Pathophysiological impacts of tafamidis on cardiac transthyretin amyloidosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041200007">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041200007</a>	A5 Keine RCT
(44)	NCT00630864	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630864</a>	A5 Keine RCT
(45)	NCT00694161	The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694161">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694161</a>	A5 Keine RCT
(46)	NCT00791492	An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791492">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791492</a>	A5 Keine RCT
(47)	NCT00935012	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935012</a>	A5 Keine RCT
(48)	NCT01358565	Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358565</a>	A1 Falsche Population
(49)	NCT01369836	Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369836</a>	A1 Falsche Population
(50)	NCT01435655	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Transthyretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435655</a>	
(51)	NCT01655511	Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655511</a>	A1 Falsche Population
(52)	NCT01775761	A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775761">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775761</a>	A1 Falsche Population
(53)	NCT01994889	Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994889">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994889</a>	A1 Falsche Population
(54)	NCT02146378	Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146378</a>	A5 Keine RCT
(55)	NCT02189330	A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189330">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189330</a>	A1 Falsche Population
(56)	NCT02217813	A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217813">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217813</a>	A1 Falsche Population
(57)	NCT02406560	A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406560</a>	A1 Falsche Population
(58)	NCT02534740	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02534740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02534740</a>	A1 Falsche Population
(59)	NCT02697864	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697864</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(60)	NCT02746926	A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02746926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02746926</a>	A1 Falsche Population
(61)	NCT02791230	Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791230</a>	A5 Keine RCT
(62)	NCT03266705	A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266705">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266705</a>	A1 Falsche Population
(63)	NCT03280173	A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280173">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280173</a>	A1 Falsche Population
(64)	NCT03662191	Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662191">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662191</a>	A1 Falsche Population
(65)	NCT04108091	Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108091">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108091</a>	A5 Keine RCT
(66)	NCT04253353	A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253353">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253353</a>	A1 Falsche Population
(67)	NCT04513600	ATTR-Cardiomyopathy Stabilization Following Tafamidis Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513600</a>	A5 Keine RCT
(68)	NCT04535349	Quantitative Analysis of Myocardial Uptake of Bone Radiopharmaceuticals in Patients With Cardiac ATTR Amyloidosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04535349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04535349</a>	A5 Keine RCT
(69)	NCT04575116	A Study to Determine the Bioequivalence of Two Doses of Tafamidis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575116">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575116</a>	

Tabelle 4-57 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen – RCT mit der zVT Patisiran für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2, Tabelle 4-58	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-25
Clinicaltrials.gov	12	(Laufende Nr. 1-11)	1
EU-CTR	7	(Laufende Nr. 12-17)	1
ICTRP	19	(Laufende Nr. 18-34)	2
Summe	$\Sigma = 38$	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 4$

Tabelle 4-58 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT01559077	Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Healthy Volunteer Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559077</a>	A1 Falsche Population
(2)	NCT01617967	Safety and Tolerability of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR) Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617967</a>	A5 Keine RCT
(3)	NCT01961921	The Study of ALN-TTR02 (Patisiran) for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961921</a>	A5 Keine RCT
(4)	NCT02053454	A Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Japanese Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053454</a>	A1 Falsche Population
(5)	NCT02510261	The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510261</a>	A5 Keine RCT
(6)	NCT02939820	Expanded Access Protocol of Patisiran for Patients With Hereditary ATTR Amyloidosis (hATTR). ClinicalTrials.gov.	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939820</a>	
(7)	NCT03431896	Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896</a>	A5 Keine RCT
(8)	NCT03759379	HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759379</a>	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(9)	NCT03862807	Patisiran in Patients With Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) Disease Progression Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862807</a>	A5 Keine RCT
(10)	NCT03997383	APOLLO-B: A Study to Evaluate Patisiran in Participants With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997383</a>	A1 Falsche Population
(11)	NCT04201418	A Multicenter Observational Study to Evaluate the Effectiveness of Patisiran in Patients With Polyneuropathy of ATTRv Amyloidosis With a V122I or T60A Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201418</a>	A5 Keine RCT
<b>EU-CTR</b>			
(12)	2012-000467-24	A Phase 2, Open-Label, Multi-Dose, Dose Escalation Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous Infusions of ALN-TTR02 in Patients with TTR Amyl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000467-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000467-24</a>	A5 Keine RCT
(13)	2013-001644-65	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Clinical Activity, and Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001644-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001644-65</a>	A5 Keine RCT
(14)	2014-003877-40	A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who Have Completed a Prior Clinical Study .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003877-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003877-40</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	2018-002098-23	HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002098-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002098-23</a>	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(16)	2018-003519-24	An Open-label Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Patisiran-LNP in Patients with Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis (hATTR amyloidosis) with Disease Progressi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003519-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003519-24</a>	A5 Keine RCT
(17)	2019-001458-24	APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24</a>	A1 Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(18)	EUCTR2012-000467-24-SE	The Study of an Investigational Drug, ALN-TTR02, for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000467-24-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000467-24-SE</a>	A5 Keine RCT
(19)	EUCTR2013-001644-65-PT	The Study of an Investigational Drug, ALN-TTR02, for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001644-65-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001644-65-PT</a>	A5 Keine RCT
(20)	EUCTR2014-003877-40-ES	Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Patisiran (ALN-TTR02) in Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003877-40-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003877-40-ES</a>	A5 Keine RCT
(21)	EUCTR2018-003519-24-FR	Patisiran-LNP in Patients with hATTR Amyloidosis Disease Progression Post-Liver Transplant. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003519-24-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003519-24-FR</a>	A5 Keine RCT
(22)	EUCTR2018-003519-24-GB	Patisiran-LNP in Patients with hATTR Amyloidosis Disease Progression Post-Liver Transplant. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003519-24-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003519-24-GB</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	JPRN-JapicCTI-184235	ALN-TTR02-006. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184235">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184235</a>	A5 Keine RCT
(24)	NCT01559077	Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Parmacokinetics of ALN-TTR02 in Healthy Volunteer Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01559077">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01559077</a>	A1 Falsche Population
(25)	NCT01617967	Trial to Evaluate Safety and Tolerability of ALN-TTR02 in Transthyretin (TTR) Amyloidosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01617967">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01617967</a>	A5 Keine RCT
(26)	NCT01961921	The Study of an Investigational Drug, ALN-TTR02 (Patisiran), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01961921">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01961921</a>	A5 Keine RCT
(27)	NCT02053454	A Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Japanese Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053454">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053454</a>	A1 Falsche Population
(28)	NCT02510261	The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510261</a>	A5 Keine RCT
(29)	NCT02939820	Expanded Access Protocol of Patisiran for Patients With Hereditary ATTR Amyloidosis (hATTR). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939820">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939820</a>	A5 Keine RCT
(30)	NCT03759379	HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03759379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03759379</a>	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(31)	NCT03862807	Patisiran in Patients With Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) Disease Progression Post-Liver Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862807</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT03997383	APOLLO-B: A Study to Evaluate Patisiran in Participants With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997383">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997383</a>	A1 Falsche Population
(33)	NCT04201418	A Multicenter Observational Study to Evaluate the Effectiveness of Patisiran in Patients With Polyneuropathy of ATTRv Amyloidosis With a V122I or T60A Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04201418">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04201418</a>	A5 Keine RCT
(34)	NCT04561518	ConTTRIBUTE: A Global Observational Study of Patients With Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis (ATTR Amyloidosis). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04561518">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04561518</a>	A5 Keine RCT

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B3461020

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tafamidis
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, multizentrisch, randomisiert, doppel-verblindet, placebokontrolliert; Zuteilungsverhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
<b>4</b>	Probanden / Patienten	128 Patienten mit Transthyretin-Amyloidose, Diagnose TTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN), dokumentierter Val30Met-TTR-Mutation und positiver Biopsie.
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren, einschließlich</li> <li>- Weibliche Patienten: Post-menopausal, chirurgisch sterilisiert oder Anwendung zweier akzeptabler Methoden der Geburtenkontrolle während der Studie und für drei Monate nach Studienende; männliche Patienten mit gebärfähiger Partnerin: Anwendung zweier akzeptabler Methoden zur Geburtenkontrolle während der Studie</li> <li>- Patient ist Willens und in der Lage die Studienmedikation und alle anderen Studienanforderungen einzuhalten.</li> <li>- Durch Biopsie dokumentiertes Amyloid</li> <li>- Patient mit dokumentierter Val30Met-TTR-Mutation</li> <li>- Patient mit peripherer und/oder autonomer Neuropathie, Karnofsky-Performance-Status <math>\geq 50</math></li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronischer Gebrauch (öfters als 3-4 mal/Monat) von nicht protokollkonformen NSAIDs. Folgende NSAIDs sind erlaubt: Azetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen, Nimesulid, Piroxicam, und Sulindac.</li> <li>- Patienten mit primärer Amyloidose</li> <li>- Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>- Patienten mit vorangegangener Lebertransplantation</li> <li>- Patient hatte keine aufzeichenbare sensorische Reizschwelle für Vibrations-Perzeption in beiden Füßen, gemessen durch QST unter Verwendung von CASE IV.</li> <li>- Patient mit positiven Ergebnissen bezüglich HBsAg, HCV und/ oder HIV</li> <li>- Patient mit Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <math>&lt; 30</math> ml/min</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient mit anormalen Leberfunktionstests: ALT und/ oder AST &gt; 2-fach ULN, bedingt durch verringerte Leberfunktion oder aktive Lebererkrankung</li> <li>- Patient mit NYHA-Klasse <math>\geq</math> III</li> <li>- Patient mit Begleiterkrankung, die das Überleben voraussichtlich auf weniger als 18 Monate limitiert</li> <li>- Patient erhielt eine Prüfmedikation/ ein medizinisches Prüfprodukt und/ oder nahm an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 60 Tage vor Studienbeginn (Baseline, Tag 0) teil.</li> <li>- Patient mit anderen Ursachen der sensomotorischen Neuropathie (Vitamin B12-Mangel, Diabetes mellitus, Behandlung von HIV mit retroviralen Medikamenten, Schilddrüsenstörungen, Alkoholmissbrauch und chronisch entzündliche Krankheiten)</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 10 Studienzentren in 9 Ländern: Portugal, Frankreich, Schweden, Argentinien, Brasilien, Spanien, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1-mal täglich (oral) Tafamidis-Meglumin 20 mg Kapsel oder Placebo-Kapsel über einen Zeitraum von 18 Monaten
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Wirksamkeitsendpunkte: Co-primäre Wirkungsendpunkte enthielten Veränderungen im Monat 18 gegenüber den Ausgangswerten (Baseline) für folgende Maße:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathy Impairment Score – Lower Limb (NIS-LL) Ansprechen auf die Behandlung im Monat 18. Responder waren definiert als Patienten ohne Krankheitsprogression, gemessen durch einen Anstieg vom Ausgangswert des NIS-LL von weniger als 2 Punkten.</li> <li>• Änderung des TQoL-Scores vom Studienbeginn zum Monat 18, gemessen durch den Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)-Fragebogen.</li> </ul> <p>Beurteilungen der primären Wirkungsendpunkte wurden unterstützt durch eine Anzahl vorher spezifizierter Sensitivitäts- und Robustheitsanalysen. Diese beinhalteten, zusammen mit den sekundären Wirkungsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS-LL: Kontinuierliche Analyse der Änderung vom Studienbeginn bis zu den Monaten 6, 12 und 18 für den gesamten NIS-LL-Score und die Subskalen-Scores.</li> <li>• NIS-LL: Ansprechen auf die Behandlung in den Monaten 6 und 12.</li> <li>• Norfolk QoL-DN: Änderung des TQoL vom Ausgangswert in den Monaten 6 und 12.</li> <li>• Norfolk QoL-DN: Änderung der Bereichs-Scores vom Ausgangswert in den Monaten 6, 12 und 18.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsparameter beinhalteten unerwünschte Ereignisse, klinische Laborwerte, Vitalwerte, Echokardiogramme, Elektrokardiogramme (EKGs), körperliche Untersuchung, Augen/ Fundus-Untersuchungen als auch Begleitmedikation Pharmakokinetik: Blutproben zur Bestimmung von Tafamidis-Plasmaspiegeln waren zu entnehmen bei Studienbeginn und in Woche 8 sowie in den Monaten 6, 12 und 18. Plasmaproben wurden zum bioanalytischen Labor geschickt, dem eine Kopie des Randomisierungscode zur Verfügung gestellt wurde.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Annahmen für die Fallzahlen beinhalten <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die NIS-LL Responder-Analyse: Power von 90 %, Signifikanzlevel (<math>\alpha</math>) von 0,05, Responserate von 20 % für Placebo und 50 % für Tafamidis</li> <li>Für den TQoL: Power von 90 %, Signifikanzlevel (<math>\alpha</math>) von 0,05, einen Unterscheid zwischen den Gruppen von 0,6 in der Standardabweichung des ANCOVA-Modells</li> </ul> Eine Abbruchrate von 5-10 % wurde angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interim-Analyse: Ein Data Monitoring Committee (DMC) überwachte die Sicherheit und Wirksamkeit der Studie. Eine Interim-Sicherheitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 25 % der Patienten die 6-monatige Auswertung vollendet hatten. Eine Interim-Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 80 % der Patienten die 12-monatige Auswertung vollendet hatten. Aufgrund dieser Analyse empfahl das DMC, die Studie fortzuführen. Die Interim-Analyse war entblindet, aber die Verblindung blieb bestehen für Patienten und Untersucher und der Sponsor wusste nicht Bescheid über die Ergebnisse der Interim-Analyse; p-Werte wurden entsprechend angepasst.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungscode von unabhängigen klinischen Anbietern
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum in Blöcken von 4.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Randomisierung erfolgte durch ein zentrales Interactive Voice Response System (IVRS) im Verhältnis 1:1.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Klinische Anbieter
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja  Die Verpackung der Studienmedikation garantierte eine Verblindung sowohl der Patienten als auch der Behandler.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	optisch identische Kapseln
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es gab drei vorher spezifizizierte Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intention-to-Treat (ITT) – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und nach Studienbeginn mindestens eine Wirkungsbeurteilung sowohl für NIS-LL als auch Norfolk QoL-DN hatten oder die Studie wegen Todes oder aufgrund einer Lebertransplantation nicht fortführten.</li> <li>- Für die Wirkung auswertbar (Efficacy Evaluable) – alle ITT Patienten, für die die NIS-LL- und TQoL-Scores des Monats 18 nicht fehlten, die mindestens 80 % der Studienmedikation nahmen und keine bedeutenden Protokollverstöße hatten.</li> <li>- Sicherheit (Safety Population) – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</li> </ul> <p>Analyse der Wirksamkeit: Falls nicht anders näher beschrieben wurden alle Wirksamkeitsanalysen mit der ITT und der Efficacy Evaluable Populationen durchgeführt.</p> <p>Überlegene Behandlungswirksamkeit von Tafamidis wurde festgesetzt, wenn für Tafamidis begünstigende statistisch signifikante (2-seitig, <math>\alpha = 0,05</math>) Unterschiede für jeden der co-primären Endpunkte gezeigt wurden. Beide co-primären Endpunkte wurden in der ITT-Population ausgewertet unter Verwendung der letzten Beobachtung, die übertragen wurde (LOCF), um fehlende Daten im Monat 18 zuzurechnen. Für die NIS-LL-Responder-Analyse wurden Patienten, die die Studie aufgrund einer Lebertransplantation oder wegen Todes nicht fortführten, als Non-Responder kategorisiert. Vorher</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>spezifizierte sekundäre Analysen der primären Endpunkte umfassten</p> <p>(1) eine Sensitivitätsanalyse des NIS-LL, in denen für Patienten mit Lebertransplantation das Ansprechen (auf die Behandlung) zugerechnet wurde</p> <p>und</p> <p>(2) Analysen bei Patienten, für die die NIS-LL- und TQoL-Scores im Monat 18 nicht fehlten und die keine bedeutenden Protokollverstöße hatten (Efficacy Evaluable Population).</p> <p>Ein Chi-Quadrat-Test für Proportionen wurde angewendet, um NIS-LL-Ansprechraten zwischen den Gruppen zu vergleichen.</p> <p>Für den Norfolk QoL-DN wurde eine Kovarianzmodell-Analyse mit dem Ausgangswert als Kovariante angewendet, um die TQoL-Scores der Behandlungsgruppen zu vergleichen.</p> <p>Das Ansprechen auf die Behandlung im Monat 18 bezüglich des NIS-LL wurde unter Verwendung logistischer Regressionsmethoden modelliert als eine Funktion von Behandlung und anderen prognostischen Kovarianten, wie Geschlecht, Alter, Dauer der ATTR-PN-bezogenen Symptome und Ausgangs-NIS-LL-Score.</p> <p>Sekundäre Endpunkte wurden analysiert unter Verwendung eines Varianzanalyse (ANOVA)-Modells für wiederholte Messungen. Für alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte (außer NIS-LL) wurden auch Analysen innerhalb der Behandlungsgruppen ausgeführt mittels eines Ein-Stichprobent-Tests, um festzustellen, ob die Änderung vom Ausgangswert signifikant unterschiedlich war von Null.</p> <p>Analyse der Sicherheit:</p> <p>Die Beurteilung der Sicherheit wurde mit ausgeführt und ist beschrieben für die Sicherheitspopulation (Safety Population). Diese Auswertung berücksichtigte aufgezeichnete UEs, klinische Laboruntersuchungen, vitale Zeichen, EKG- und echokardiografische Bewertungen, körperliche und Augenuntersuchungen sowie den Gebrauch von Begleitmedikation.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Wirksamkeitsanalyse wurde eine Anzahl zusätzlicher Analysen ausgeführt, die im SAP nicht vorher spezifiziert waren. Diese Analysen wurden durchgeführt für ein besseres Verständnis der Studienergebnisse.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 128 Patienten randomisiert, 65 Patienten zur Tafamidis-Gruppe und 63 Patienten zur Placebo-Gruppe b) 64 Patienten wurde Tafamidis und 61 Patienten wurde Placebo verabreicht (ITT Population); die geplante Behandlung von 18 Monaten vollendeten in der Tafamidis-Gruppe 47 Patienten und in der Placebo-Gruppe 44 Patienten c) In die Auswertung der Daten gelangten 45 Patienten mit Tafamidis-Behandlung und 42 Patienten mit Placebo-Behandlung
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 16 Januar 2007 Letzter Patient vervollständigt: 26 Mai 2009
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b>  ALT: Alanintransaminase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; AST: Aspartattransaminase; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; HBsAg: Oberflächenprotein der Virushülle des Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score – Lower Limb; NSAID: Nichtsteroidale Antirheumatika; NYHA: New-York-Heart-Association; QoL-DN: Quality of Life – Diabetic Neuropathy; QST: Quantitative Sensorische Testung; SAP: Statistischer Analyseplan; TQoL: Total Quality of Life; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

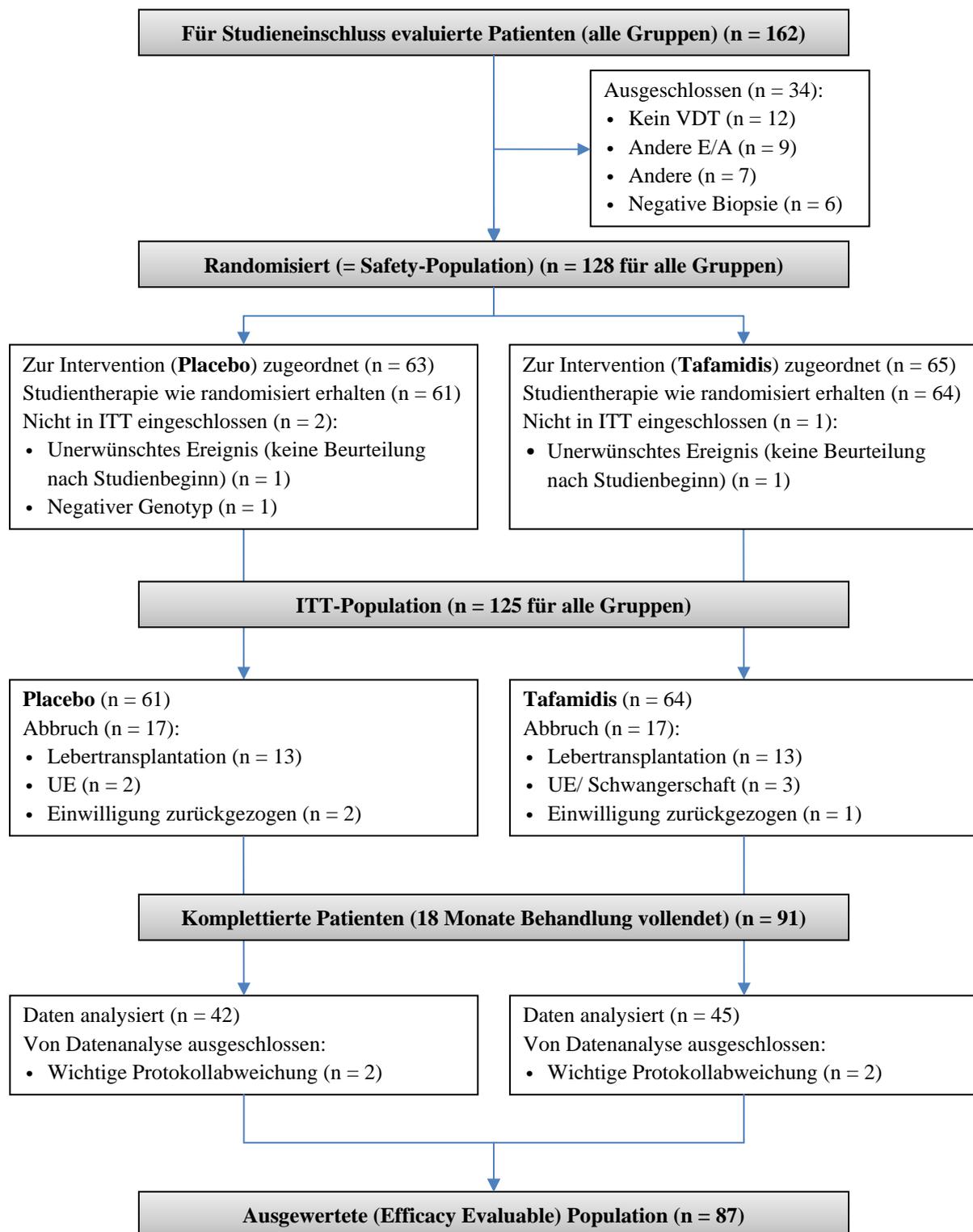


Abbildung 5: Flow-Chart der Studie B3461020

ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; VDT: Vibrationsdetektionsschwelle

Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APOLLO

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel:</b> Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen des modified Neuropathy Impairment Scores +7 (mNIS+7) nach 18-monatiger Behandlung.</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b> Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente nach 18-monatiger Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) Fragebogen</li> <li>• NIS – Weakness (NIS-W) Score</li> <li>• Modifizierter Body Mass Index (mBMI)</li> <li>• Timed 10-Meter Walk Test (T10MWT)</li> <li>• Fragebogen zur Erfassung der autonomen Symptomatik (Composite Autonomic Symptom Score [COMPASS]-31)</li> </ul> <p><b>Weitere explorative Ziele</b> Weitere Wirksamkeitsuntersuchungen von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen mittels verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente nach 18-monatiger Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS+7</li> <li>• Motorische Kraft/Greifkraft</li> <li>• Euro Quality of Life (QoL) five dimensions (EQ-5D) Fragebogen</li> <li>• Grad der Beeinträchtigung (Rash-built Overall Disability Scale, R-ODS)</li> <li>• Große vs. kleine Nervenstrangfunktion inkl. Nerve Conduction Studies (NCS) 5 attributes (<math>\Sigma 5</math>), quantitative sensorische Tests (QST) durch die Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) einschließlich Berührungsdruk (Touch Pressure, TP) und Hitzeschmerz (Heat Pain, HP) (QST-BSATP bzw. QST-BSAHP), Vibrationsdetektionsschwelle (VDT), Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung (HRdb), lageabhängiger Blutdruck</li> <li>• Pathologische Evaluation der sensorischen und autonomen Innervation durch freiwillige Stanzbiopsie der Haut und Analyse der intraepithelialen Nervenstrangdichte (IENFD) und Dichte der Schweißdrüsennerfaser (SGNFD)</li> <li>• Untersuchung der Mobilität durch die jeweiligen Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP)-Stadien und der Polyneuropathy Disability (PND)-Stadien</li> <li>• Kardiologische Untersuchung mittels Echokardiogramm, sowie Serumkonzentrationsbestimmung von Troponin I und N-terminalem pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)</li> <li>• Messung pharmakodynamischer Biomarker (Konzentrationsmessung von Transthyretin und Vitamin A)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Anteile in den Behandlungsgruppen, welche die präspezifizierten Kriterien für eine rapide Krankheitsprogression treffen</li> </ul>																				
<b>Methoden</b>																						
<b>3</b>	Studiendesign																					
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelt verblindet</p> <p><b>Studienhorizont:</b> Ca. 21 Monate (inkl. 42 Tage Screening-Zeitraum vor Beginn der Studie und bis zu 56 Tage Untersuchung nach letzter Behandlung)</p> <p><b>Design:</b> Parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> Multizentrisch, international</p> <p><b>Phase:</b> III</p>																				
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokolländerungen</b></p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z. B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien). Die Änderungen weisen jedoch keine Implikation in der Interpretation der Studienergebnisse auf.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Version</th> <th>Datum</th> <th>Änderung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.1-für Frankreich</td> <td>06.12.2013</td> <td>Ergänzt Ausschlusskriterium: Patienten mit bestehendem Rechtsschutz aufgrund nicht ausreichendem allgemeinen Befinden</td> </tr> <tr> <td>2.0-Global Amendment 1.0</td> <td>18.10.2013</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neue Ordnung der sekundären Endpunkte und modifizierte Analysemethoden</li> <li>Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Patienten mit International Normalized Ratio <math>\leq 3</math> nur bei Warfarin-Einnahme</li> <li>Klare Definition eines hoch effektiven Mittels zur Kontrazeption</li> <li>Modifiziertes Prämedikationsregime, nach welchem die Prämedikation am Abend vor sowie am Tag der Verabreichung des Medikaments eingenommen wird</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>2.1-Amendment 1.1 für Italien</td> <td>23.01.2014</td> <td rowspan="2">Länder-spezifisches Einschlusskriterium: Patienten dürfen laut Prüfarzt nicht für eine Behandlung mit Tafamidis in Frage kommen</td> </tr> <tr> <td>2.1-für Portugal</td> <td>06.01.2014</td> </tr> <tr> <td>2.1-Amendment 1.1 für Taiwan</td> <td>13.02.2014</td> <td>Einschlusskriterium des Alters wurde von mindestens 18 auf 20 erhöht</td> </tr> <tr> <td>2.1-Amendment 1.1 für Frankreich</td> <td>14.01.2014</td> <td>Modifiziertes Einschlusskriterium #6: Blutplättchenzahl von <math>\geq 100,000</math></td> </tr> </tbody> </table>	Version	Datum	Änderung	1.1-für Frankreich	06.12.2013	Ergänzt Ausschlusskriterium: Patienten mit bestehendem Rechtsschutz aufgrund nicht ausreichendem allgemeinen Befinden	2.0-Global Amendment 1.0	18.10.2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neue Ordnung der sekundären Endpunkte und modifizierte Analysemethoden</li> <li>Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Patienten mit International Normalized Ratio <math>\leq 3</math> nur bei Warfarin-Einnahme</li> <li>Klare Definition eines hoch effektiven Mittels zur Kontrazeption</li> <li>Modifiziertes Prämedikationsregime, nach welchem die Prämedikation am Abend vor sowie am Tag der Verabreichung des Medikaments eingenommen wird</li> </ul>	2.1-Amendment 1.1 für Italien	23.01.2014	Länder-spezifisches Einschlusskriterium: Patienten dürfen laut Prüfarzt nicht für eine Behandlung mit Tafamidis in Frage kommen	2.1-für Portugal	06.01.2014	2.1-Amendment 1.1 für Taiwan	13.02.2014	Einschlusskriterium des Alters wurde von mindestens 18 auf 20 erhöht	2.1-Amendment 1.1 für Frankreich	14.01.2014	Modifiziertes Einschlusskriterium #6: Blutplättchenzahl von $\geq 100,000$
Version	Datum	Änderung																				
1.1-für Frankreich	06.12.2013	Ergänzt Ausschlusskriterium: Patienten mit bestehendem Rechtsschutz aufgrund nicht ausreichendem allgemeinen Befinden																				
2.0-Global Amendment 1.0	18.10.2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neue Ordnung der sekundären Endpunkte und modifizierte Analysemethoden</li> <li>Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Patienten mit International Normalized Ratio <math>\leq 3</math> nur bei Warfarin-Einnahme</li> <li>Klare Definition eines hoch effektiven Mittels zur Kontrazeption</li> <li>Modifiziertes Prämedikationsregime, nach welchem die Prämedikation am Abend vor sowie am Tag der Verabreichung des Medikaments eingenommen wird</li> </ul>																				
2.1-Amendment 1.1 für Italien	23.01.2014	Länder-spezifisches Einschlusskriterium: Patienten dürfen laut Prüfarzt nicht für eine Behandlung mit Tafamidis in Frage kommen																				
2.1-für Portugal	06.01.2014																					
2.1-Amendment 1.1 für Taiwan	13.02.2014	Einschlusskriterium des Alters wurde von mindestens 18 auf 20 erhöht																				
2.1-Amendment 1.1 für Frankreich	14.01.2014	Modifiziertes Einschlusskriterium #6: Blutplättchenzahl von $\geq 100,000$																				

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
			Zellen/mm <sup>3</sup> wurde zu $\geq 50,000$ Zellen/mm <sup>3</sup> verändert
		3.0-Global Amendment 2.0	21.03. 2014 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass alle Einschlusskriterien außer #3 und #4 sowohl bei Screening als auch bei Screening/Baseline untersucht werden</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #1: Patienten bis zum Alter von <math>\leq 85</math> Jahren können eingeschlossen werden</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #3: NIS von mindestens 10 wurde auf mindestens 5 herabgesetzt</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #4: Summe des suralen sensorischen Nervenaktionspotenzials (SNAP), des tibialen Muskelsummenpotenzials (CMAP) und des peronealen CMAP muss <math>\geq 2</math> betragen</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #6: Blutplättchenzahl von <math>\geq 100,000</math> Zellen/mm<sup>3</sup> wurde zu <math>\geq 50,000</math> Zellen/mm<sup>3</sup> verändert</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #7: INR-Wert wurde von <math>\leq 3</math> zu <math>\leq 3,5</math> verändert</li> <li>• Klarstellung des Ausschlusskriteriums #1: Patienten mit Vitamin A Level, die auf eine Vitamin A-Defizienz hinweisen, werden ausgeschlossen</li> <li>• Verwerfen des Ausschlusskriteriums #18: Teilnahme an einer klinischen Studie für <math>&gt; 3</math> Monate; bei der Teilnahme an einer Studie mit Antisense-Oligonukleotiden für <math>\leq 3</math> Monate, muss eine 3-monatige Auswaschphase stattgefunden haben</li> <li>• Modifiziertes Ausschlusskriterium #19: Diflunisal wurde gestrichen Bei #20: Diflunisal wurde hinzugefügt, sodass eine 3-tägige Auswaschphase stattgefunden haben muss</li> </ul>
		4.0-Global Amendment 3.0	24.04. 2014 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Screening-Zeitfenster wurde von 28 auf 42 Tage erweitert, um Patienten bei der Anreise entgegenzukommen</li> </ul>
		4.1-Amendment 3.1 für Italien	01.05. 2014 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführen der Veränderungen der Global Amendments 2 und 3</li> </ul>
		4.1-Amendment 3.1	01.05.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		für Portugal	2014
		4.1-Amendment 3.1 für Taiwan	01.05. 2014
		4.1-Amendment 3.1 für Frankreich	01.05. 2014
		4.1-Amendment 3.1 für die Niederlande	16.09. 2014
		5.0-Global Amendment 4.0	04.08. 2014
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifiziertes Ausschlusskriterium #2: Folgende Passage wird entfernt: „...oder Vorhaben, eine Lebertransplantation während des Studienzeitraums durchzuführen“</li> <li>• Studienschema wurde hinzugefügt</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #3: NIS von maximal 100 wurde auf höchstens 130 angehoben, zusätzlich muss ein PND- Score von <math>\leq 3b</math> vorliegen</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Albumin-Kriterium wird gestrichen und INR von <math>\leq 1.2</math> auf <math>\leq 2.0</math> gehoben</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #8: Serumkreatinin-Wert wurde von <math>\leq 1.5</math> auf <math>\leq 2</math>fach des Upper Limit of Normal (ULN) verändert</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #9: Nur Patienten mit aktiver Hepatitis B- oder Hepatitis C- Infektion wurden ausgeschlossen</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #1: Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde der Zeitraum von 1 Monat auf 75 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ausgeweitet</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #11: Für Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter wurde der Zeitraum von 1 Monat auf 75 Tage ausgeweitet</li> <li>• Verwerfen des Ausschlusskriteriums #1 (Patienten mit Vitamin A Level, die auf eine Vitamin A-Defizienz hinweisen, werden ausgeschlossen)</li> <li>• Klarstellung des Ausschlusskriteriums #16: Patienten mit einer Alkoholkrankheit binnen der letzten 2 Jahre oder täglicher starker Alkoholkonsum</li> <li>• Modifiziertes Ausschlusskriterium #17: Patienten, die an einer klinischen Studie mit Antisense-Oligonukleotiden teilgenommen haben, werden ausgeschlossen, außer eine 3-monatige Auswaschphase hat stattgefunden</li> <li>• Modifiziertes Ausschlusskriterium #24: Definition von Rechtsschutz</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation		
		5.1 Amendment 4.1 für Italien	04.08.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführen der Veränderungen des Global Amendments 4</li> </ul>
5.1 Amendment 4.1 für Portugal	04.08.2014	5.1 Amendment 4.1 für Taiwan	04.08.2014	
5.1 Amendment 4.1 für Frankreich	04.08.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass Patienten mit mentalen Einschränkungen nicht geeignet für den Einschluss waren</li> <li>• Einführen der Veränderungen des Global Amendments 4</li> </ul>		
5.1 Amendment 4.1 für die Niederlande	06.11.2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Lebertransplantation in Frage kommende Patienten bleiben während der Studie auf der Warteliste für die Lebertransplantation stehen</li> <li>• Einführen der Veränderungen des Global Amendments 4</li> </ul>	
5.1 Amendment 4.1 für Japan	27.08.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifische Anforderungen für Frauen in der Menopause eingeführt</li> </ul>		
5.1 Amendment 4.1 für Brasilien	09.03.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung eines Serum- und Urin- basierten Schwangerschaftstests vor jeder Verabreichung des Studienmedikaments</li> </ul>		
6.0-Global Amendment 5.0	08.09.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzierte Dosis Dexamethason für die Prämedikation am Tag der Verabreichung des Studienmedikaments sowie das Abschaffen der Prämedikation in der Nacht vor Verabreichung des Studienmedikaments</li> <li>• Patienten mit Intoleranz gegenüber 10 mg i.v. Dexamethason am Tag der Infusion können unter Absprache mit dem Medical Monitor schrittweise die Dexamethasongabe reduzieren</li> <li>• Aktualisierung der Risiko-Nutzen-Bewertung, um funktionale Abnormitäten der Leber und das Risiko der Osteoporose zu erfassen</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #4: NCS werden zusätzlich durch das ulnare SNAP und das ulnare CMAP dargestellt</li> <li>• Modifiziertes Einschlusskriterium #7: Totaler Bilirubinwert für den Einschluss von Patienten auf <math>\leq 2</math>-fach des ULN</li> <li>• Modifiziertes Ausschlusskriterium #14: Klarstellung, dass Patienten mit einer unkontrollierten kardialen Arrhythmie oder einer unstablen Angina nicht</li> </ul>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation		
				eingeschlossen werden können Einführen der Option, dass Teilnehmer die Studienbehandlung abbrechen und in der Studie verbleiben können
		6.1-Amendment 5.1 für Italien	09.09.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführen der Veränderungen des Global Amendments 5</li> </ul>
		6.1-Amendment 5.1 für Portugal	09.09.2015	
		6.1-Amendment 5.1 für Taiwan	09.09.2015	
		6.1-Amendment 5.1 für Frankreich	09.09.2015	
		6.1-Amendment 5.1 für die Niederlande	09.09.2015	
		6.1-Amendment 5.1 für Japan	09.09.2015	
		6.1-Amendment 5.1 für Brasilien	23.09.2015	
		6.1-Amendment 5.1 für Deutschland	17.12.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der Magnetresonanztomografie als ein exploratives Ziel in Abständen von 6 Monaten</li> </ul>
		6.1-Amendment 5.1 für Frankreich	17.12.2015	
		Globaler administrativer Letter	04.01.2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der Untersuchung von Hautstanzproben, welche bereits für IENFD und SGNFD genommen wurden, um die amyloide Belastung abzubilden</li> </ul>
<p><b>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“:</b></p> <p>Die Version 2.0 des SAP beinhaltet mehr Details im Vergleich zu der originalen 1.0 Version. Relevante Änderungen sind im Folgenden gelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyseverfahren wurde nach FDA-Review verändert von Multiple Imputation (MI)/ANCOVA zu Mixed-Model Repeated Measure (MMRM)-Methode</li> <li>• Die Anzahl von imputierten Daten wurde auf 100 angehoben, um eine präzisere Schätzung abzugeben</li> <li>• Die Abfolge, in welcher sekundäre Endpunkte auf Fehler 1. Art getestet werden, wurde verändert (neue Rangfolge: Norfolk QoL-DN, NIS-W, R-ODS, T10MWT, mBMI und COMPASS-31)</li> <li>• Anpassung der Covariate in den statistischen Modellen ANCOVA und MMRM</li> <li>• Binäre Analysen des primären Endpunktes mit Relevanzschwellen von &lt; 0 und &lt; 10 im mNIS+7 statt &lt; 2, da Patienten zur Baseline bereits sehr hohe Scores aufwiesen</li> <li>• Zensurierung der mNIS+7- und Norfolk QoL-DN-Daten, wenn alternative FAP Behandlung stattfindet, um Verzerrungen zu vermeiden</li> </ul>				

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1 der Studie wird definiert als erster Tag der Verabreichung des Studienmedikaments</li> <li>• Eine Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt</li> <li>• Dermale amyloide Ansammlungen werden als explorativer Endpunkt hinzugefügt</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen und Männer im Alter von 18 bis 85 Jahren (einschließlich)</li> <li>• Diagnose einer hereditären TTR-Amyloidose mit Polyneuropathie mit dokumentierter Transthyretin-Mutation</li> <li>• NIS von 5 bis 130 (einschließlich) und PND-Stadium <math>\leq</math> IIIb (Kriterium muss bei Screening/Baseline erfüllt sein)</li> <li>• Summe der Nervenleitgeschwindigkeit des SNAP, das Muskelsummenpotenzials (CMAP), ulnares SNAP, ulnares CMAP und peroneales CMAP von <math>\leq</math> 2 Punkten (Kriterium muss bei Screening/Baseline erfüllt sein)</li> <li>• Karnofsky Performance Status <math>\geq</math> 60 %</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (ANC) von <math>\geq</math> 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> und eine Blutplättchenzahl von <math>\geq</math> 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>• Aspartattransaminase (AST) und Alanintransaminase (ALT) Level <math>\leq</math> 2,5-fach des ULN, absolutes Bilirubin innerhalb der Norm, INR <math>\leq</math> 2,0 (Patienten mit antikoagulierender Therapie mit INR <math>\leq</math> 3,5 dürfen eingeschlossen werden); Patienten mit Bilirubin <math>\leq</math> 2-fach des ULN dürfen eingeschlossen werden, wenn die Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins durch ein dokumentiertes Gilbert's Syndrom bedingt ist (Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins mit normalem konjugierten Bilirubin) und der Patient ALT- und AST-Level im Normbereich hat</li> <li>• Serumkreatinin <math>\leq</math> 2-fach des ULN</li> <li>• Keine aktive Hepatitis B- oder C-Infektion gemäß Serummarkern</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter dürfen vor dem Screening, während der Studienteilnahme und für 75 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nicht schwanger sein, dürfen gegenwärtig nicht stillen und müssen zwei hoch effektive Verhütungsmaßnahmen verwenden</li> <li>• Männer mit Geschlechtspartnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären, eine Verhütungsmethode (z. B. Kondom) und eine zusätzliche Methode der Kontrazeption (z. B. Spermizid) während der Studienteilnahme zu nutzen. Männer dürfen zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation bis 75 Tage nach der letzten Dosis keine Samenspende ausführen</li> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung und Bereitschaft, die laut Protokoll erforderlichen Untersuchungsbesuche und die zugehörigen Maßnahmen auszuführen</li> </ul>

		<p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhergehende Lebertransplantation oder Vorhaben, eine Lebertransplantation während des Studienzeitraums durchzuführen</li> <li>• Andere bekannte Ursachen für eine sensomotorische und autonome Neuropathie (z. B. Autoimmunerkrankung, monoklonale Gammopathie)</li> <li>• Dokumentierte primäre Amyloidose oder leptomeningeale Amyloidose</li> <li>• Dokumentierte Typ I Diabetes-Erkrankung</li> <li>• Dokumentierte Typ II Diabetes-Erkrankung seit <math>\geq 5</math> Jahren</li> <li>• Vitamin B12 Level unter dem Lower Limit of Normal (LLN)</li> <li>• Unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose</li> <li>• Großer operativer Eingriff binnen der letzten 3 Monate oder geplanter großer operativer Eingriff während des Studienzeitraums</li> <li>• Dokumentierte HIV-Infektion</li> <li>• Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie bedingt, welche nicht vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein wird</li> <li>• Malignität binnen der letzten 2 Jahre, außer bei Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Karzinom in der Cervix (in situ), welches erfolgreich behandelt wurde</li> <li>• New-York-HeartAssociation (NYHA)-Klassifizierung <math>&gt; 2</math></li> <li>• Akutes koronares Syndrom binnen der letzten 3 Monate</li> <li>• Unkontrollierte kardiale Arrhythmie oder instabile Angina</li> <li>• Bekannte Vorgeschichte von Alkoholismus binnen der letzten 2 Jahre oder täglicher starker Alkoholkonsum (Frauen: mehr als 14 Einheiten Alkohol pro Woche; Männer: mehr als 21 Einheiten Alkohol pro Woche (1 Einheit: 1 Glas Wein (125 ml) = 1 Portion Spirituose = 1 Glas Bier (250 ml))</li> <li>• Erhalt einer Prüfintervention binnen 30 Tagen vor Beginn der Therapie mit dem Studienmedikament oder 5 Halbwertszeiten der Prüfintervention (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist)</li> <li>• Teilnahme in einer klinischen Studie mit Antisense-Oligonukleotiden, wenn keine 3-monatige Auswaschphase stattgefunden hat</li> <li>• Gegenwärtige Einnahme von Tafamidis, Doxycyclin oder Tauroursodesoxycholsäure; bei Einnahme in der Vergangenheit muss eine 14-tägige Auswaschphase vor der ersten Dosis erfolgt sein</li> <li>• Gegenwärtige Einnahme von Diflunisal; bei Einnahme in der Vergangenheit muss eine 3-tägige andauernde Auswaschphase vor der ersten Dosis erfolgt sein</li> <li>• In der Vergangenheit zeigte starke Reaktion auf ein liposomales Produkt oder bekannte Hypersensitivität gegenüber Oligonukleotiden oder einer anderen Komponente des Studienmedikaments</li> <li>• Jedwede Kontraindikation, die im Protokoll vorgesehenen Prämedikationen einzunehmen</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prognostiziertes Überleben liegt laut Prüfarzt unter 2 Jahren</li> <li>• Nicht ausreichendes allgemeines Befinden laut Prüfarzt</li> <li>• Bestehender Rechtsschutz (eine unter Rechtsschutz stehende Person ist definiert als eine Person, die nicht im Stande ist, ihre eigenen Interessen aufgrund einer diagnostizierten, medizinischen Beeinträchtigung der mentalen Fähigkeiten, welche die Expression des eigenen Willens limitieren könnten, zu schützen)</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Studienzentren in weltweit 19 Ländern <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 16 Patient Care Sites: Screening, Dosierung und allgemeine Behandlung der Patienten sowie Erhebung der Sicherheitsdaten</li> <li>○ 30 Central Assessment Sites: Zusätzlich Beurteilung der Wirksamkeit, da das Personal spezifisch geschult wurde</li> <li>○ Länder, in denen <math>\geq 10</math> Patienten randomisiert wurden: USA, Frankreich, Taiwan, Spanien, Japan, Deutschland, Mexiko, Portugal, Südkorea</li> </ul> </li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Patisiran-Arm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patisiran mit einer Wirkstoffdosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht wurde alle 21 Tage für 78 Wochen i.v. durch eine 70-minütige Infusion verabreicht</li> <li>• Eine Prämedikation war vor dem Global Amendment 6 wie folgt vorgesehen, um mögliche Infusions-bedingte Reaktionen zu minimieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Am Abend vor der Verabreichung des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 mg Dexamethason (oral)</li> <li>- 500 mg Paracetamol (oral)</li> <li>- H2-Blocker (oral) – z. B. 150 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker</li> </ul> </li> <li>○ Mind. 60 min vor der Verabreichung des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 mg Dexamethason (i.v.)</li> <li>- 500 mg Paracetamol/Acetaminophen (oral)</li> <li>- H2-Blocker (i.v.) – z. B. 150 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker</li> <li>- H1-Blocker (i.v.) – 50 mg Diphenhydramin oder äquivalenter H1-Blocker</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Nach dem Global Amendment 6 konnte die Prämedikation reduziert werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mind. 60 min vor der Verabreichung des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg Dexamethason (i.v.)</li> <li>- 500 mg Paracetamol/Acetaminophen (oral)</li> <li>- H2-Blocker (i.v.) – z. B. 50 mg Ranitidin, 20 mg Famotidin oder äquivalenter H2-Blocker</li> <li>- H1-Blocker (i.v.) – 50 mg Diphenhydramin oder äquivalenter H1-Blocker</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Placebo-Arm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als Placebo dient eine 0,9%ige Kochsalzlösung, die ebenfalls alle 21 Tage für 78 Wochen i.v. durch eine 70-minütige Infusion verabreicht wurde</li> <li>• Die Prämedikation wurde analog zum Patisiran-Arm durchgeführt</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p><u>Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran anhand des mNIS+7</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hereditäre TTR-Amyloidose bedingte Symptome der Polyneuropathie wurden im mNIS+7 erfasst und quantifiziert</li> <li>• Erhebung zur Baseline sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer durch geschultes Personal</li> <li>• Erhebung erfolgte als Duplikat an verschiedenen Tagen (Abstand der Erhebung von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tage); der Mittelwert ergibt den jeweiligen Score</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <p>Bestimmung der Wirksamkeit von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen nach 18-monatiger Behandlung im Vergleich zur Baseline mittels verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente:</p> <p><u>Norfolk QoL-DN Fragebogen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Einflusses der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf das physische und psychosoziale Empfinden</li> <li>• Patienten füllten zur Baseline, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer die Fragebögen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über Lebensqualität zu erhalten</li> </ul> <p><u>NIS-W</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellt eine Einzelkomponente des mNIS+7 bzw. des NIS+7 dar</li> <li>• Bestimmung der Muskelschwäche sowie der daraus resultierenden Bewegungsstörungen</li> <li>• Erhebung analog zum mNIS+7</li> </ul> <p><u>mBMI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spiegelt die Unter- bzw. Mangelernährung der Patienten und somit gastrointestinale Symptome wie die Malabsorption wider</li> <li>• Entspricht dem Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m<sup>2</sup>] (BMI) multipliziert mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/l]</li> <li>• Erhebung zur Baseline sowie an Tag 84, Tag 189, Tag 357, Tag 462 und Tag 546</li> </ul> <p><u>T10MWT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantifizierung der Gehstörungen/Mobilität in einer haushaltsüblichen Distanz</li> <li>• Messung der Laufgeschwindigkeit einer 10 Meter-Distanz [m/s]</li> <li>• Gehhilfen waren erlaubt</li> <li>• Erhebung zur Baseline sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung erfolgte als Duplikat an verschiedenen Tagen</li> <li>Erhebung erfolgte als Duplikat an verschiedenen Tagen (Abstand der Erhebung von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tage; der Mittelwert ergibt die erhobene Geschwindigkeit)</li> </ul> <p><u>COMPASS-31 Fragebogen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Einschränkungen in autonomen Funktionen wie z. B. Verdauung, Blutdruckkontrolle, Augenfunktion</li> <li>• Patienten füllten zur Baseline, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer den Fragebogen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über relevante Funktionsbeeinträchtigungen zu erhalten</li> </ul> <p><b>Weitere explorative Ziele:</b></p> <p>Weitere Wirksamkeitsuntersuchungen von Patisiran durch Evaluation der Veränderungen nach 18-monatiger Behandlung mittels verschiedener klinischer Parameter bzw. Messinstrumente:</p> <p><u>NIS+7</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hereditäre TTR-Amyloidose bedingte Symptome der Polyneuropathie wurden im NIS+7 erfasst und quantifiziert; verwandt mit dem mNIS+7</li> <li>• Erhebung verlief analog zum mNIS+7</li> </ul> <p><u>Motorische Kraft/Greifkraft</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Greifkraft wird mithilfe eines Dynamometers gemessen und spiegelt die Kraft in der dominanten Hand des Patienten wider</li> <li>• Der Abstand der Erhebung von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tage in Triplikaten und findet zur Baseline sowie nach neun und 18 Monaten Behandlung statt</li> </ul> <p><u>EQ-5D Fragebogen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Krankheitssymptomatik und der Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten</li> <li>• Patienten füllten zur Baseline, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer den Fragebogen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über relevante Funktionsbeeinträchtigungen und Lebensqualität zu erhalten</li> </ul> <p><u>Grad der Beeinträchtigung laut R-ODS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Auswirkungen der hereditäre TTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie auf die Lebensqualität der Patienten</li> <li>• Patienten füllten zur Baseline, sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer den Fragebögen selbstständig aus, um selbstberichtete Aussagen über die Lebensqualität zu erhalten</li> </ul> <p><u>Große vs. kleine Nervenstrangfunktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Große Nervenstrangfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spiegelt vorwiegend motorische Funktionalität wider und beinhaltet sowohl die Propriozeption als auch das Empfinden für Berührung und Vibration</li> <li>○ Bildet eine Komponente des mNIS+7 und NIS+7 und wird in diesem Zuge erfasst</li> <li>○ Scoring gebildet aus Summe der folgenden sieben Tests: NCS Σ5, VDT und QST-BSATP</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Nervenstrangfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spiegelt vorwiegend die Kontrolle der sensorischen und autonomen Funktionen wider</li> <li>○ Pathologischer Zustand äußert sich in Schmerzen, Empfindungsverlust und autonomer Dysfunktion</li> <li>○ Bildet eine Komponente des mNIS+7 und NIS+7 und wird in diesem Zuge erfasst</li> <li>○ Scoring gebildet aus Summe der folgenden drei Tests: QST-BSAHP, HRdB und lageabhängiger Blutdruck</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Pathologische Evaluation der sensorischen und autonomen Innervation durch freiwillige Stanzbiopsie der Haut und Analyse der IENFD und SGNFD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantifizierung der Nervenfasern in der Haut</li> <li>• 3 mm Stanzbiopsien zu jedem Untersuchungszeitpunkt aus dem distalen unteren Bein und sofern möglich aus dem distalen Oberschenkel</li> </ul> <p><u>Untersuchung der Mobilität durch die jeweiligen familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP)-Stadien und der Polyneuropathy Disability (PND)-Stadien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückschlüsse auf die Krankheitssymptomatik und auf das Gehvermögen der Patienten, da Stadien direkt von der Fähigkeit des selbstständigen Gehens abhängen</li> <li>• Erhebung zur Baseline sowie nach neun und 18 Monaten Behandlungsdauer</li> </ul> <p><u>Kardiologische Untersuchung mittels Echokardiogramm, sowie Serumkonzentrationsbestimmung von Troponin I und N-terminalem pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiologische Struktur und Funktion werden durch Echokardiogramme und Messungen der Biomarker NT-proBNP und Troponin I im Serum untersucht</li> <li>• Echokardiogramme wurden in einem zentralen Echokardiografie-Labor ausgewertet und zu einem Zeitpunkt vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (z. B. Screening, Baseline) sowie zu Monat 9 und 18 durchgeführt</li> <li>• Blutproben zur Troponin I- und NT-proBNP-Biomarker-Bestimmung wurden zu den Zeitpunkten Baseline, Monat neun und 18 genommen</li> </ul> <p><u>Messung pharmakodynamischer Biomarker (Konzentrationsmessung von Transthyretin und Vitamin A)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung der pharmakodynamischen Biomarker Transthyretin, welches durch Patisiran in seiner Produktion gehemmt wird, und Vitamin A, welches von Transthyretin transportiert wird</li> <li>• Blutproben zur Vitamin A- und Transthyretin-Biomarker-Bestimmung wurden zu den Zeitpunkten Baseline, Tag null vor der ersten Dosis (Predosing), Woche drei, Woche 18, Woche 36 und neun und 18 Monaten genommen</li> </ul> <p><u>Vergleich der Anteile in den Behandlungsgruppen, welche die präspezifizierten Kriterien für eine rapide Krankheitsprogression treffen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückschlüsse auf die Krankheitsprogression der Patienten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapide Progression: <math>\geq 24</math> Punkte Erhöhung im mNIS+7 im Vergleich zur Baseline und gleichzeitige Progression des FAP-Stadiums nach neun Monaten Behandlungsdauer</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermale amyloide Ansammlungen werden als explorativer Endpunkt hinzugefügt, indem Hautstanzproben, welche bereits für IENFD und SGNFD genommen wurden, auf ihre amyloide Belastung untersucht werden</li> <li>• Ergänzung der Magnetresonanz-Neurografie als ein exploratives Ziel in Abständen von 6 Monaten</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mNIS+7 Progressionsrate (Mittelwert <math>\pm</math> SD) für die Placebo-Gruppe wurde auf <math>24 \pm 16</math> Punkte nach 18 Monaten Behandlung anhand von natural history-Daten von FAP-Patienten geschätzt</li> <li>• 154 Patienten ermöglichen eine 90 %ige Ergebnissicherheit für einen zweiseitigen t-Test mit einer 8,95-Punkte (37,5 %) Mittelwertdifferenz zwischen Behandlungs- und Placeboarm in dem primären Endpunkt mit einem zweiseitigen <math>\alpha = 0,05</math></li> <li>• Bei einer geschätzten vorzeitigen Studienabbruchrate von 25 % (aufgrund z. B. einer Lebertransplantation) beträgt die Fallzahl für die Studie ungefähr 200</li> </ul>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen</b> Keine Angabe</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch:</b> <u>Abbruchregelungen für Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten waren jederzeit frei darin, aus jeglichem Grund die Behandlung mit dem Studienmedikament abzubrechen und die Studie zu verlassen, ohne Einfluss auf ihre weiterführende medizinische Behandlung</li> </ul> <p><u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Der Prüfarzt konnte aus folgenden Gründen die Behandlung mit der Studienmedikation beenden oder einen Patienten von der Studie ausschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protokollverletzung</li> <li>• Auftreten eines schwerwiegenden und untolerierbaren unerwünschten Ereignisses</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Bedarf einer laut Studienprotokoll nicht erlaubten Medikation</li> <li>• Anfrage für eine Beendigung der Behandlung mit dem Studienmedikament oder Anfrage für einen Widerruf der Einverständniserklärung</li> <li>• Schwerwiegender Mangel in der Compliance in Bezug auf die vom Protokoll geforderten Besuche zur Patisiran-Verabreichung (ab zwei ausgelassenen Verabreichungen)</li> </ul> <p><u>Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines rapiden Progresses:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapider Progress: Verschlimmerung um <math>\geq 24</math> Punkte im mNIS+7 und Progress im FAP-Stadium nach neun Monaten Behandlung im Vergleich zur Baseline</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten können in der Studie verbleiben und die laut Studienprotokoll vorgesehenen Untersuchungen durchlaufen</li> </ul> <u>Möglichkeiten für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient erleidet einen laut Protokoll definierten rapiden Progress zu Monat neun und entscheidet die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig zu beenden, aber in der Studie zu verbleiben und die im Protokoll vorgesehenen Untersuchungen einschließlich der Follow-Up Untersuchung im Monat 18 wahrzunehmen</li> <li>• Der Patient oder der Prüfarzt entscheidet die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig zu beenden, aber der Patient erklärt sich einverstanden in der Studie zu verbleiben und die Follow-up Untersuchungen zu durchlaufen</li> <li>• Der Patient entscheidet nicht mehr an der Studie teilzunehmen und widerruft seine Einverständniserklärung</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten wurden durch das Interactive Response System (IRS) randomisiert</li> <li>• Verhältnis 2:1 (Patisiran:Placebo)</li> <li>• Das unverblindete Studienpersonal oder der Pharmazeut können die Randomisierung veranlassen; nur sie erhalten den Behandlungscode</li> </ul>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS (5-49 vs. 50-130)</li> <li>• Früher Krankheitsbeginn V30M (im Alter &lt; 50 Jahre) vs. alle anderen Mutationen (einschließlich V30M mit spätem Krankheitsbeginn)</li> <li>• Vorhergehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren (Tafamidis oder Diflunisal) vs. keine vorgehende Einnahme von Tetramer-Stabilisatoren</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Übermittlung der Zuteilung</b> Durch IRS <b>Verblindung der Allokation</b> Methodenimmanent durch IRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die	<b>Durchführung der Zuteilung</b> Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IRS <b>Aufnahme in die Studie</b> Durch Prüfarzt

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals bezüglich der zugeteilten Intervention (Patisiran oder Placebo)</li> <li>• Lediglich der Pharmazeut bzw. das Personal, das für die Verteilung der Medikamente zuständig waren, blieben unverblindet</li> </ul>
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><b>Verblindung durch IRS</b></p> <p><b>Verblindet waren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probanden/Patienten</li> <li>• Diejenigen, die die Behandlung/Intervention durchführten</li> <li>• Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten</li> </ul> <p><b>Unverblindet waren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Pharmazeut bzw. das Personal, das für die Verteilung der Medikamente zuständig waren</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verabreichung einer 200 ml Infusion in 70 min sowohl bei Placebo (normale Natriumchloridlösung) als auch Patisiran (siRNA spezifisch für Transthyretin in Lipidnanopartikeln in isotonischer Phosphat-gepufferter Natriumchloridlösung)
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primär- und Sekundäranalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte war als Primäranalyse der MI/ANCOVA geplant</li> <li>• Nach Anpassungen gemäß FDA-Kommentaren (Juli bis August 2015) wurde die Primäranalyse mit dem MMRM-Modell durchgeführt</li> <li>• Analysen mit dem MI/ANCOVA dienten als Sensitivitätsanalysen</li> </ul> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p><u>Modified Intention-To-Treat Population (mITT):</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben</p> <p><u>Per-Protocol Population (PP):</u> Alle randomisierten Patienten, 1) die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben, 2) die die mNIS+7 und Norfolk QoL-DN Untersuchungen zur Baseline sowie zu Monat neun und 18 durchlaufen sind und 3) die keine starken Abweichungen vom Protokoll aufwiesen, welche einen Einfluss auf die Ableitung der Wirksamkeit ausüben würden</p> <p><u>Safety Population:</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben</p> <p><u>PK Population:</u> Alle Patienten der Safety Population, bei denen mindestens eine PK-Konzentrationsbestimmung durchgeführt wurde</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<b>Subgruppenanalysen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Randomisierung (<math>\geq 65</math> vs. <math>&lt; 65</math>)</li> <li>• Geschlecht (Mann vs. Frau)</li> <li>• Ethnie (weiß vs. nicht weiß)</li> <li>• Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)</li> <li>• NIS (<math>&lt; 50</math> vs. <math>\geq 50</math>)</li> <li>• Genotyp (Früher Krankheitsbeginn V30M vs. Rest)</li> <li>• Vorhergehende Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren (ja vs. nein)</li> <li>• Genotyp (V30M vs. nicht-V30M)</li> <li>• FAP-Stadium (1 vs. <math>\geq 2</math>)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) $n = 225$ Interventionsgruppe Patisiran: $n = 148$ Kontrollgruppe Placebo: $n = 77$ b) Alle randomisierten Patienten c) Alle randomisierten Patienten
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Patisiran-Arm (n = 148)</b> <u>Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis (<math>n = 3</math>)</li> <li>• Tod (<math>n = 5</math>)</li> <li>• Protokollabweichungen (<math>n = 1</math>)</li> <li>• Krankheitsprogress (<math>n = 1</math>)</li> <li>• Zustimmung widerrufen (<math>n = 1</math>)</li> </ul> <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis (<math>n = 2</math>)</li> <li>• Tod (<math>n = 6</math>)</li> <li>• Protokollabweichungen (<math>n = 1</math>)</li> <li>• Zustimmung widerrufen (<math>n = 1</math>)</li> </ul> <b>Kontrollarm (n = 77)</b> <u>Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis (<math>n = 7</math>)</li> <li>• Tod (<math>n = 4</math>)</li> <li>• Krankheitsprogress (<math>n = 4</math>)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ärztliche Entscheidung (n = 2)</li> <li>• Zustimmung widerrufen (n = 1)</li> </ul> <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis (n = 6)</li> <li>• Tod (n = 6)</li> <li>• Ärztliche Entscheidung (n = 1)</li> <li>• Zustimmung widerrufen (n = 11)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 13. Dezember 2013 Studienende: 17. August 2017
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>ALT: Alanintransaminase; ANC: Absolute Neutrophil Count; ANCOVA: Kovarianzanalyse, AST: Aspartattransaminase; BSA: Körperoberfläche; BSAHP: Body Surface Area Heat Pain; BSATP: Body Surface Area Touch Pressure; CMAP: Compound Muscle Action Potential; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; FDA: Food and Drug Administration; HP: Heat Pain; HRdb: Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung; IENFD: Intraepidermal Nerve Fiber Density; inkl.: inclusive; INR: International Normalized Ratio; IRS: Interactive Response System; IVRS: Interactive Voice Response System; i.v.: intravenös; LLN: Lower Limit of Normal; LNP: Lipidnanopartikel; MI: Multiple Imputation; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; mBMI: Modifizierter Body Mass Index; mITT: Modified Intention-to-Treat; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7; NCS: Nerve Conduction Studies; NIS: Neuropathy Impairment Score; NIS-W: NIS – Weakness; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids; NYHA: New-York-Heart-Association; PND: Polyneuropathy Disability; PP: Per-Protocol Population; QST: Quantitative Sensory Testing; R-ODS: Rash-built Overall Disability Scale; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standard Abweichung; SGNFD: Dichte der Schweißdrüsennervenfaser; siRNA: Small interfering RNA; SNAP: Sensorisches Nervenaktionspotenzial (Sensory Nerve Action Potential); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T10MWT: Timed 10-Meter Walk Test; TP: Touch Pressure; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; VDT: Vibrationsdetektionsschwelle</p> <p>Quelle: (47)</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

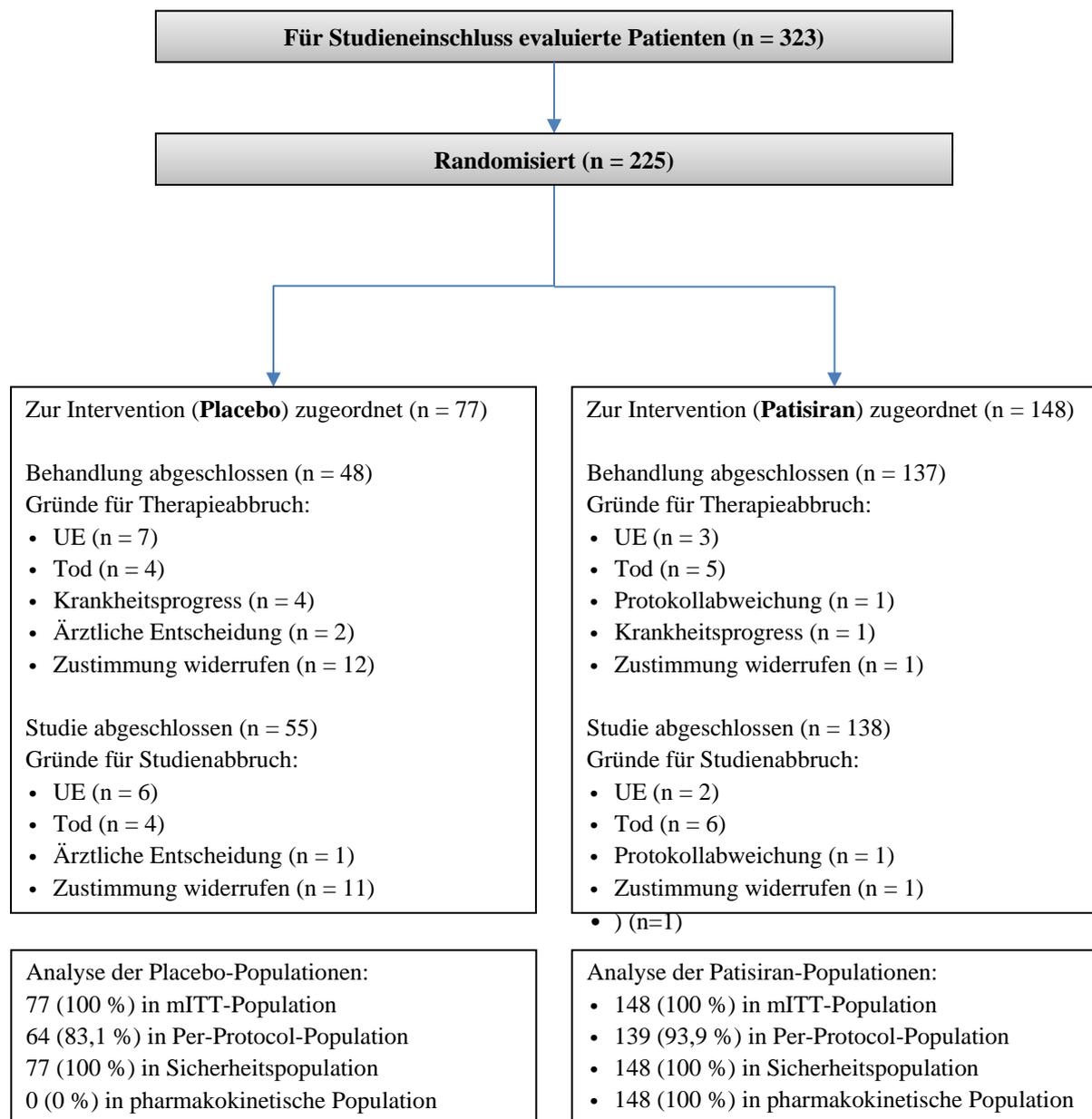


Abbildung 6: Flow-Chart der Studie APOLLO

mITT: Modified Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (47)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---