

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Lumasiran**

Datum der Veröffentlichung: 1. April 2021

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabellenverzeichnis.....   | 4  |
| Abbildungsverzeichnis.....   | 6  |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | 7  |
| Hintergrund.....   | 9  |
| 1 Fragestellung.....   | 10 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....                               | 11 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....                                   | 11 |
| 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien .....                         | 13 |
| 2.3 Endpunkte.....   | 23 |
| 2.3.1 Mortalität.....  | 24 |
| 2.3.2 Morbidität.....  | 24 |
| 2.3.3 Lebensqualität .....   | 37 |
| 2.3.4 Sicherheit .....   | 42 |
| 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....                                     | 44 |
| 2.4 Statistische Methoden .....  | 45 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....                    | 48 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....                                   | 50 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....                           | 50 |
| 3.2 Mortalität .....   | 58 |
| 3.3 Morbidität .....   | 58 |
| 3.3.1 Oxalatkonzentration im (24h)-Urin .....                                    | 58 |
| 3.3.2 Nierensteinereignisse.....   | 60 |
| 3.3.3 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS .....                     | 62 |
| 3.3.4 Veränderung des Wachstums.....   | 63 |
| 3.4 Lebensqualität .....   | 64 |
| 3.4.1 PedsQL.....  | 64 |
| 3.4.2 KDQOL-36.....  | 65 |
| 3.5 Sicherheit.....  | 67 |
| 3.5.1 Unerwünschte Ereignisse .....  | 68 |
| 3.5.2 Schwere unerwünschte Ereignisse.....                                       | 71 |
| 3.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....                               | 71 |
| 3.5.4 Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ..... | 71 |
| 3.5.5 Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse .....                     | 71 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 4   | Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....                  | 72 |
| 4.1 | Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lumasiran ..... | 72 |
| 4.2 | Design und Methodik der Studie .....                          | 72 |
| 4.3 | Mortalität .....  | 75 |
| 4.4 | Morbidität .....  | 76 |
| 4.5 | Lebensqualität .....  | 78 |
| 4.6 | Sicherheit.....   | 79 |
| 5   | Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....       | 81 |
| 6   | Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....                     | 82 |
|     | Referenzen .....  | 86 |
|     | Anhang .....  | 90 |

## Tabellenverzeichnis

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1:  | Übersicht über die Studienbasis .....   | 11 |
| Tabelle 2:  | Charakterisierung der Studie ILLUMINATE-A .....   | 13 |
| Tabelle 3:  | Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ILLUMINATE-A .....  | 17 |
| Tabelle 4:  | Charakterisierung der Intervention während der 6-monatigen kontrollierten Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-A .....   | 17 |
| Tabelle 5:  | Charakterisierung der Studie ILLUMINATE-B .....   | 18 |
| Tabelle 6:  | Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ILLUMINATE-B – Datenschnitt: 30.06.2020 .....   | 21 |
| Tabelle 7:  | Charakterisierung der Intervention in der Studie ILLUMINATE-B – Datenschnitt: 30.06.2020 .....  | 22 |
| Tabelle 8:  | Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE -B .....  | 23 |
| Tabelle 9:  | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ILLUMINATE-A .....   | 44 |
| Tabelle 10: | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ILLUMINATE-B .....   | 45 |
| Tabelle 11: | Verzerrungspotential der Studie ILLUMINATE-A .....  | 48 |
| Tabelle 12: | Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ILLUMINATE-A .....  | 49 |
| Tabelle 13: | Allgemeine Angaben zu Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019 .....   | 50 |
| Tabelle 14: | Charakterisierung der Studienpopulation ILLUMINATE-A zu Baseline – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019 .....  | 51 |
| Tabelle 15: | Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019 .....   | 53 |
| Tabelle 16: | Begleitmedikation $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019 .....                                     | 54 |
| Tabelle 17: | Allgemeine Angaben der Studie ILLUMINATE-B – Datenschnitt: 30.06.2020 .....   | 55 |
| Tabelle 18: | Charakterisierung der Studienpopulation ILLUMINATE-B zu Baseline – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020 .....  | 56 |
| Tabelle 19: | Angaben zur Exposition mit Lumasiran in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020 .....   | 57 |
| Tabelle 20: | Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin, korrigiert für BSA, in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019 .....                     | 59 |
| Tabelle 21: | Ergebnisse zur Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten während der primären Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-B – Efficacy Analysis Set, Datenschnitt: 30.06.2020 ..... | 60 |
| Tabelle 22: | Veränderung der Rate von Nierensteinereignissen in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019 .....  | 61 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 23: Ergebnisse zu Nierensteinereignissen während der primären Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-B – Efficacy Analysis Set, Datenschnitt: 30.06.2020 .....           | 62 |
| Tabelle 24: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019 .....           | 62 |
| Tabelle 25: Ergebnisse zur Veränderung des Wachstums während der primären Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020 .....       | 63 |
| Tabelle 26: Veränderungen im PedsQL in Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set (< 18 Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019 .....   | 64 |
| Tabelle 27: Veränderungen im KDQOL-36 in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set (≥ 18 Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019 .....                                     | 66 |
| Tabelle 28: Zusammenfassung der UE während der doppelt verblindeten 6-monatigen Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019 ..... | 67 |
| Tabelle 29: Zusammenfassung der UE in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020 .....   | 68 |
| Tabelle 30: UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019 .....                                     | 69 |
| Tabelle 31: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020 .....   | 70 |
| Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A .....   | 82 |
| Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-B.....  | 85 |
| Tabelle 34: UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm inkl. Relativen Risiken in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019.....              | 90 |

## **Abbildungsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Gewichtsabhängige Dosierung von Oxlumo .....   | 10 |
| Abbildung 2: Patientenfluss der Studie ILLUMINATE-A zu Monat 12<br>(Datenschnitt: 01.05.2020) ..... | 16 |
| Abbildung 3: Patientenfluss der Studie ILLUMINATE-B zu Monat 6<br>(Datenschnitt 30.06.2020) .....   | 21 |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |  |
|------------|--|
| ACE        | Angiotensin Converting Enzyme                                      |
| ALT        | Alanin-Aminotransferase  |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenverordnung                                      |
| ANCOVA     | Analysis of Covariance   |
| AST        | Aspartat-Aminotransferase  |
| ATC        | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch ( <i>Klassifikationssystem</i> ) |
| BSA        | Körperoberfläche (Body Surface Area)                               |
| CKD        | Chronic Kidney Disease   |
| COVID-19   | Coronavirus Disease 2019   |
| eGFR       | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate                             |
| EPAR       | European Public Assessment Report                                  |
| EQ-5D      | European Quality of Life 5 Dimension                               |
| EQ-5D-5L   | European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version             |
| EQ-5D-VAS  | Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension      |
| EQ-5D-Y    | European Quality of Life 5 Dimension – Youth                       |
| ESRD       | End-Stage Renal Disease  |
| FAS        | Full Analysis Set  |
| G-BA       | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV        | Gesetzliche Krankenversicherung                                    |
| ICC        | Intraclass-Korrelationskoeffizient                                 |
| IQWiG      | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| IRS        | Interactive Response System  |
| KDQOL-36   | Kidney Disease Quality of Life – 36 items                          |
| KDQOL-SF   | Kidney Disease Quality of Life Questionnaire – Short Form          |
| KI         | Konfidenzintervall   |
| LC/MS      | Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung            |
| LS         | Least Square   |
| MCS        | Mental Component Summary   |
| MDRD       | Modification of Diet in Renal Disease                              |
| MedDRA     | Medical Dictionary for Regulatory Activities                       |
| MMRM       | Mixed-Effect Model Repeated Measures                               |
| PCS        | Physical Component Summary   |
| PD         | Pharmakodynamik  |
| PedsQL     | Pediatric Quality of Life Inventory                                |
| PH1        | primäre Hyperoxalurie Typ 1  |

|             |  |
|-------------|--|
| PRO         | Patient-Reported Outcome                           |
| pU          | pharmazeutischer Unternehmer                       |
| rGFR        | residuale glomeruläre Filtrationsrate              |
| RR          | Relatives Risiko                                   |
| SAP         | Statistischer Analyseplan                          |
| SD          | Standardabweichung                                 |
| SF-12       | Short Form 12                                      |
| SGB         | Sozialgesetzbuch                                   |
| SUE         | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis             |
| UE          | Unerwünschtes Ereignis                             |
| ULN         | Upper Limit of Normal                              |
| VerfO       | Verfahrensordnung des G-BA                         |
| Vineland-II | Vineland Adaptive Behaviour Scales, Second Edition |



## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lumasiran in seiner Sitzung am 23. März 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 4. Januar 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. April 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

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

Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen.

Lumasiran wird als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis Lumasiran besteht laut Fachinformation aus Initialdosen einmal monatlich über 3 Monate, gefolgt von Erhaltungsdosen gemäß Abbildung 1. Die jeweilige Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht [2].

| <b>Körpergewicht</b>  | <b>Initialdosis</b>                      | <b>Erhaltungsdosis<br/>(die Erhaltungsdosis sollte einen<br/>Monat nach der letzten<br/>Initialdosis begonnen werden)</b> |
|-----------------------|--|---|
| unter 10 kg           | 6 mg/kg einmal monatlich für<br>3 Monate | 3 mg/kg einmal monatlich  |
| 10 kg bis unter 20 kg | 6 mg/kg einmal monatlich für<br>3 Monate | 6 mg/kg einmal alle 3 Monate<br>(vierteljährlich)   |
| ab 20 kg              | 3 mg/kg einmal monatlich für<br>3 Monate | 3 mg/kg einmal alle 3 Monate<br>(vierteljährlich)   |

Abbildung 1: Gewichtsbasierte Dosierung von Oxlumo [2]

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studienname (Nummer)                     | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzenbewertung | Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung  |
|--|---------------------------------------|---|---|--|
| <b>Studien zum Wirkstoff</b>             |                                       |   |   |  |
| ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) <sup>1)</sup> | Ja                                    | Ja  | Ja                                      | /  |
| ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004) <sup>1)</sup> | Ja                                    | Ja  | Ja                                      | /  |
| ALN-GO1-001 Part A und Part B            | Nein                                  | Nein  | Nein                                    | <p>Randomisierte, einfach verblindete, placebo-kontrollierte Studie der Phase I/II mit Gabe einer Einzeldosis Lumasiran (Teil A) oder Mehrfachdosen (Teil B). In Teil A wurden gesunde Personen (18–64 Jahre; Placebo: N = 8; Lumasiran: N = 24) eingeschlossen. In Teil B wurde Lumasiran für 3 Monate mit Placebo bei Kindern und Erwachsenen mit PH1 (6–64 Jahre; Placebo: N = 3; Lumasiran: N = 17, davon 7 mit fachinformationskonformer Dosierung) verglichen. Teil B geht in eine offene, einarmige Extensionsstudie über.</p> <p>Die Studie liefert keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz, die über die Informationen aus der berücksichtigten Studie ILLUMINATE-A hinausgeht, da mit dieser für Personen mit einem Alter von <math>\geq 6</math> Jahren in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Monat 6 verfügbar ist.</p> |
| ALN-GO1-002                              | Nein                                  | Nein  | Nein                                    | <p>Laufende, offene, einarmige Extensionsstudie der Phase II, in der Studienteilnehmende der Studie ALN-GO1-001 Part B (N = 20) mit Lumasiran 1 mg/kg oder 3 mg/kg einmal im Monat oder vierteljährlich therapiert wurden. Die Studie liefert keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz, die über die Informationen aus der berücksichtigten Studie ILLUMINATE-A hinausgeht, da mit dieser für die Zulassungspopulation in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Monat 6 verfügbar ist.</p>  |

| Studienname (Nummer) | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzenbewertung | Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung   |
|----------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| ALN-GO1-005          | Nein                                  | Nein  | Nein                                    | Laufende, offene, einarmige Phase-III-Studie, in die Patientinnen und Patienten jeden Alters mit fortgeschrittener Nierenerkrankung eingeschlossen wurden (Datenschnitt: 14.05.2020, N = 4). Aufgrund der geringen Fallzahl wird die Studie nicht berücksichtigt. |

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studien gemäß EPAR [21].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; PH1: primäre Hyperoxalurie Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Für die Nutzenbewertung werden die Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B herangezogen. In die Studie ILLUMINATE-A wurden Erwachsene und Kinder ( $\geq 6$  Jahre) mit PH1 eingeschlossen und in die Studie ILLUMINATE-B Kinder  $< 6$  Jahre mit PH1.

#### **Zur Nutzenbewertung für Lumasiran wurden folgende Studien und Daten herangezogen:**

- Herstellerdossier zu Lumasiran [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [21]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) [5,6,7,8] sowie Nachauswertungen zu Modul 4 des Herstellerdossiers [4,13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004) [9,10,11,12] sowie Nachauswertungen zu Modul 4 des Herstellerdossiers [3]

## 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Lumasiran basieren auf den Studien ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) und ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004). Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2 bis 7 sowie den Abbildungen 2 und 3 charakterisiert.

### ILLUMINATE-A

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ILLUMINATE-A

| Charakteristikum  | Beschreibung   |
|-------------------|--|
| <b>Design</b>     | <p>ILLUMINATE-A ist eine multizentrische, multinationale und doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei Erwachsenen und Kindern (<math>\geq 6</math> Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 (und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion).</p> <p>Mithilfe eines IRS wurden die Patientinnen und Patienten 2:1 auf die Behandlungsarme (Lumasiran:Placebo) randomisiert, stratifiziert für die mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (<math>&gt; 1,70</math> vs. <math>\leq 1,70</math> mmol/24h/1,73 m<sup>2</sup>). In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran im Vergleich zu Placebo untersucht.</p> <p><b>Studienphasen</b></p> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-monatige Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1 vor Randomisierung), in der die Geeignetheit der Patientinnen und Patienten zum Einschluss in die Studie geprüft wurde (mindestens zwei valide 24h-Urinproben);</li> <li>• Randomisierung (Baseline, Tag 1);</li> <li>• 6-monatige, doppelblinde Behandlungsphase, in der entweder Lumasiran oder die Placebo-Kontrolle Natriumchlorid 0,9 % subkutan verabreicht wurden;</li> <li>• 3-monatige einfach verblindete einarmige Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Lumasiran behandelt wurden;</li> <li>• bis zu 51-monatige offene Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Lumasiran (3,0 mg/kg einmal alle 3 Monate) therapiert werden.</li> </ul> <p>Studienteilnehmende, die die Behandlung mit der Studienmedikation abbrechen, wurden dazu angehalten die monatlichen Untersuchungen bis Monat 6 abzuschließen und gebeten am Sicherheits-Follow-up alle 3 Monate teilzunehmen. Studienteilnehmende, die nach Ende der 6 Monate abbrechen, wurden gebeten am Sicherheits-Follow-up alle 3 Monate teilzunehmen. Die Dauer der Studie beträgt für jede Testperson 62 Monate. Die Studie dauert an, die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten ist abgeschlossen. Das geplante Studienende ist 02.2024 [1]. Es liegen die Ergebnisse der primären Analyse mit Datenschnitt am 06.11.2019 vor; zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts haben alle Studienteilnehmenden die 6-monatige Behandlungsperiode abgeschlossen.</p> |
| <b>Population</b> | <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 6</math> Jahre.</li> <li>• Dokumentation oder Bestätigung der PH1 durch einen genetischen Test vor der Randomisierung.</li> <li>• Mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin bei den ersten beiden validen 24h-Urin-Messungen von <math>\geq 0,70</math> mmol/24h/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Bei einer Einnahme von Pyridoxin (Vitamin B6) zur Behandlung der PH1 muss ein stabiles Therapieregime für mindestens 90 Tage vor Randomisierung gegeben sein sowie die Bereitschaft dieses Therapieregime für 12 Monate ab dem ersten Tag der Verabreichung der Studienmedikation fortzusetzen.</li> </ul>  |

| Charakteristikum   | Beschreibung   |
|--|--|
|  | <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese einer extrarenalen systemischen Oxalose, festgestellt durch den Untersucher.</li> <li>• Eine der folgenden Labormessungen während des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT oder AST &gt; 2-fach ULN</li> <li>○ Gesamtbilirubin &gt; 1,5-fach ULN; bei erhöhtem Gesamtbilirubin aufgrund eines dokumentierten Gilbert-Syndroms war eine Studienteilnahme bei Gesamtbilirubin &lt; 2-fach ULN möglich.</li> <li>○ INR &gt; 1,5; bei Einnahme von Antikoagulanzen war eine Studienteilnahme bei INR &lt; 3,5 möglich.</li> </ul> </li> <li>• Bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus.</li> <li>• eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Screening (entsprechend MDRD-Formel für Personen ≥ 18 Jahre und Schwartz-Bedside-Formel für Personen &lt; 18 Jahre).</li> <li>• Erhalt einer Prüfindervention innerhalb der letzten 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Therapiebeginn mit dem Studienmedikament (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) oder Teilnahme an einem Follow-up einer weiteren klinischen Studie vor Randomisierung.</li> <li>• Erhalt einer Nieren- oder Lebertransplantation in der Vergangenheit.</li> <li>• Vorliegen weiterer Morbidität, welche durch ärztliches Personal als beeinträchtigend für die Compliance und/oder die Dateninterpretation erachtet werden.</li> <li>• Anamnese multipler Arzneimittelallergien und/oder allergischer Reaktionen auf Oligonukleotide oder N-Acetylgalactosamin.</li> <li>• Anamnese von Unverträglichkeiten gegen subkutane Injektion(en).</li> </ul> |
| <b>Intervention und Zahl der Patienten</b>   | <p>Screening: N = 52<br/> Randomisierung: N = 39<br/> Intervention: Lumasiran N = 26<br/> Kontrolle: Placebo N = 13</p>  |
| <b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>   | <p><b>Ort der Durchführung</b><br/> 16 Studienzentren in 8 Ländern: Frankreich (2 Zentren, n = 4), Deutschland (1 Zentrum, n = 1), Schweiz (1 Zentrum, n = 1), Niederlande (1 Zentrum, n = 5), Großbritannien (3 Zentren, n = 7), Israel (3 Zentren, n = 7), Vereinigte Arabische Emirate (1 Zentrum, n = 1) und USA (4 Zentren, n = 13).</p> <p><b>Studiendauer</b><br/> Die Studie begann am 13.12.2018 [1]. Nähere Datumsangaben zum Studienverlauf konnten in den vorgelegten Unterlagen nicht identifiziert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste Patientin / erster Patient: keine Angabe</li> <li>• Einschluss letzte Patientin / letzter Patient: keine Angabe</li> <li>• Aktueller Datenschnitt: 06.11.2019 (Datenschnitt nachdem alle Personen Monat 6 abgeschlossen hatten)</li> </ul>  |
| <b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b> | <p><b>Primärer Endpunkt</b><br/> Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin, korrigiert für BSA, nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderung im Oxalat-Kreatinin-Quotienten (Wert/ULN) im 24h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Anteil Personen mit einer Oxalatkonzentration ≤ 1,5 x ULN im 24h-Urin zu Monat 6.</li> <li>• Anteil Personen mit einer Oxalatkonzentration ≤ ULN im 24h-Urin zu Monat 6.</li> <li>• Prozentuale und absolute Veränderung der Oxalatkonzentration im Plasma nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.</li> </ul>  |

| Charakteristikum          | Beschreibung   |
|---------------------------|--|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der eGFR nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• In der Extentionsperiode: Veränderung zu Baseline (prozentual und absolut) der Oxalatkonzentration im 24h-Urin, des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24h-Urin und der eGFR; Prozentanteil der Zeit, in der die Oxalatkonzentration <math>\leq 1,5 \times</math> ULN im 24h-Urin.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im KDQOL-36 für Personen <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening.</li> <li>• Veränderung im PedsQL (generisches und ESRD-Modul) für Personen <math>&lt; 18</math> Jahre bei Screening.</li> <li>• Veränderung in der EQ-5D-VAS.</li> <li>• Veränderung der Rate der Nierensteinereignisse.</li> <li>• Veränderung der Nephrokalzinose beurteilt durch Ultraschall der Nieren.</li> <li>• Veränderung der Glykolatkonzentration im Plasma und Urin.</li> <li>• Veränderung im Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin.</li> <li>• Pharmakologisches Profil von Lumasiran.</li> <li>• Häufigkeit von Anti-Drug-Antikörpern.</li> <li>• Veränderung im Ressourcenverbrauch von Personen (z. B. durch Anwesenheit in der Schule / bei der Arbeit, Hospitalisierungen und Arztbesuche (Patient and Caregiver Impact Questionnaire)).</li> <li>• Veränderung der Erfahrung der Patientinnen/Patienten und der betreuenden Person/en mithilfe von Umfragebögen (Patient and Caregiver Experience Surveys).</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b><br/>Häufigkeit und Schwere von UE während der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase und in der Extentionsphase.</p> |
| <b>Subgruppenanalysen</b> | <p>Laut SAP waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt für die folgenden Merkmale vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Screening (6–12 vs. 12–17 vs. <math>\geq 18</math> Jahre).</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich).</li> <li>• Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch).</li> <li>• Mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin, korrigiert für BSA, zu Baseline (<math>\leq 1,70</math> vs. <math>&gt; 1,70</math> mmol/24h/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• eGFR zu Baseline (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Anamnese von Nierensteinen (ja vs. nein).</li> <li>• Region 1 (Nordamerika (inkl. USA und Kanada) vs. andere (außerhalb Nordamerika)).</li> <li>• Region 2 (Europa vs. andere (außerhalb Europa)).</li> </ul> <p>Andere Subgruppen konnten untersucht werden, sofern dies als angemessen erachtet wurde. Die Subgruppenanalysen konnten auch für sekundäre Endpunkte durchgeführt werden.</p> <p>Im Studienbericht wurde zusätzlich noch eine Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt für die Einnahme von Pyridoxin zu Baseline (ja vs. nein) durchgeführt.</p> <p>In Modul 4 werden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte mit den oben genannten Merkmalen präsentiert.</p>  |

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSA: Körperoberfläche; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; ESRD: End-Stage Renal Disease; INR: International Normalized Ratio; IRS: Interactive Response System; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PH1: primäre Hyperoxalurie Typ 1; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.



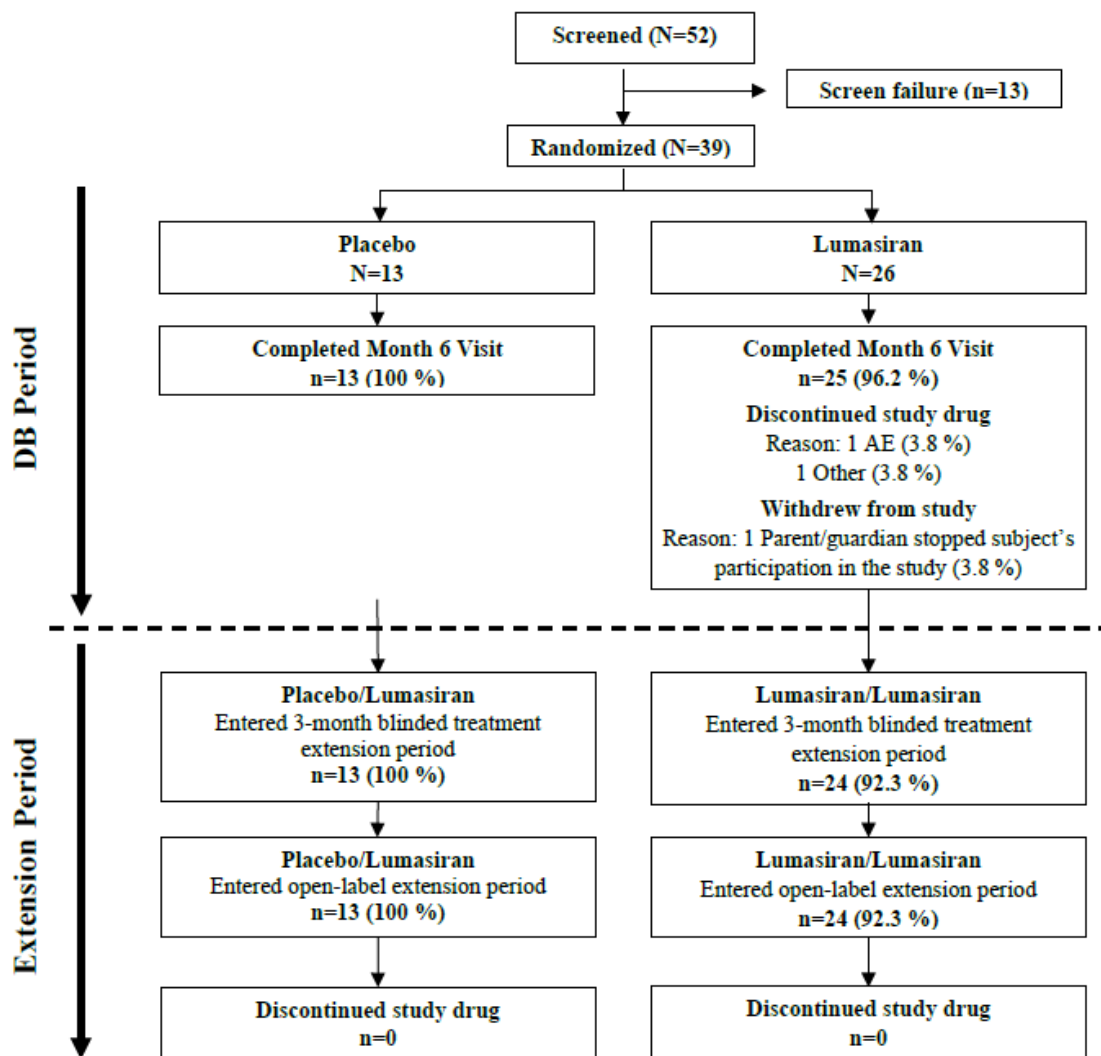


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie ILLUMINATE-A zu Monat 12 (Datenschnitt: 01.05.2020) [1]

Ein Schema des Patientenflusses der Studie ILLUMINATE-A ist in Abbildung 2 dargestellt. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten doppelblinden Behandlungsphase (Datenschnitt 06.11.2019) herangezogen.

#### Protokolländerungen

Im Studienprotokoll der Studie ILLUMINATE-A werden 2 Amendments beschrieben. Das Originalstudienprotokoll ist auf den 9. Juli 2018 datiert. Vor Beginn der Studie (13. Dezember 2018) wurde das erste Amendment des Protokolls am 23. Juli 2018 veröffentlicht. Am 30. Januar 2019 (Amendment 1.3, Niederlande) und 5. Februar 2019 (Amendment 1.5, Deutschland) sind länderspezifische Amendments veröffentlicht worden, die keine wesentlichen Protokolländerungen enthielten. Am 19. März 2019 wurde das 2. Amendment veröffentlicht. Die Protokolländerungen der länderspezifischen Amendments und des 2. Amendments traten möglicherweise nach Einschluss der ersten Person in die Studie in Kraft. Wie viele Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt



bereits in die Studie eingeschlossen, und damit von den Änderungen betroffen waren, ist nicht bekannt. Die relevanten Änderungen finden sich nachfolgend in Tabelle 3.

*Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ILLUMINATE-A*

| Amendment   | Anzahl eingeschlossener/therapierter Personen | Relevante Änderungen   |
|---|---|--|
| Amendment 2 (global) (19.03.2019)<br>Amendment 2.1 (Germany) (22.03.2019) | k. A.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ausschlusskriterium für eGFR wurde verändert von <math>\leq 45</math> zu <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, um eine breitere Patientenpopulation in die Studie rekrutieren zu können.</li> <li>• Spezifizierung der mittleren Oxalatkonzentration im 24h-Urin von <math>\geq 0,70</math> mmol/24h/1,73 m<sup>2</sup> (auf zwei Dezimalstellen).</li> <li>• Rationale für das Dosierungsregime in Studienteilnehmenden mit einer eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hinzugefügt.</li> <li>• Update der sekundären und explorativen Ziele/Endpunkte einschließlich Veränderung der Untersuchung der Effekte der Langzeittherapie mit Lumasiran und der Zuordnung der Oxalatkonzentration im Plasma zu den sekundären Zielen/Endpunkten.</li> <li>• Klarstellung, dass eine zusätzliche Testung der Leberfunktion erfolgen sollte, wenn keine alternativen Ursachen gefunden werden.</li> <li>• Aktualisierung der Beschreibung der Analysepopulation, der primären und sekundären Endpunkte und Analyse sowie Aktualisierung der Beschreibung, wie fehlende Daten gehandhabt werden.</li> <li>• Aktualisierung der Verblindungsregeln, falls Vorschriften es verbieten die Prüfindervention zu maskieren, wenn diese von der Ampulle in die Spritze transferiert wird.</li> <li>• Klarstellung, dass wenn ein UE auftritt, welches möglicherweise mit der Prüfindervention assoziiert sein könnte, die Prüfindervention als ursächlich für das UE erachtet werden sollte.</li> <li>• Spezifizierung der Kriterien für den Abbruch der Studie oder das Ausscheiden des Studienzentrums.</li> </ul> |

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention während der 6-monatigen kontrollierten Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-A*

| Intervention  | Kontrolle  |
|---|--|
| <p>Lumasiran, bereitgestellt als sterile Lösung, wird als subkutane Injektion verabreicht (bevorzugt in den Bauch, optional in Oberarm oder Oberschenkel). Die jeweilige Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht, welches höchstens 3 Monate vor oder am Tag der Verabreichung festgestellt wurde. Die Dosierung teilt sich auf in eine Initial- und eine darauffolgende Erhaltungsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Initialdosis beträgt 3,0 mg/kg Lumasiran einmal monatlich für 3 Monate.</li> <li>• Daraufhin folgt eine Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg einmal alle 3 Monate.</li> </ul> | <p>Placebo, bereitgestellt als sterile Lösung (Natriumchlorid 0,9 %), wird als subkutane Injektion verabreicht.</p> <p>In Verpackung und Verabreichungsmenge identisch zu Lumasiran.</p> |

| Intervention  | Kontrolle |
|---|-----------|
| <p><b>Voraussetzungen für eine Verabreichung und Dosisanpassungen</b></p> <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.</p> <p>Trat bei einer Person ein UE aufgrund der Intervention auf, das nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals ein potentiell Risiko für die weitere Verabreichung darstellte, konnte die Dosis des Studienmedikaments nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals zurückgehalten werden und der medizinische Monitor sollte kontaktiert werden.</p> <p>Ergebnisse des Leberfunktionstests der letzten Visite mussten vor einer erneuten Verabreichung des Studienmedikaments überprüft werden. Regeln für einen Therapieabbruch und engmaschigeres Monitoring sind in Abhängigkeit der ALT- und/oder AST-Werte beschrieben.</p>   |           |
| <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsatz der regional etablierten Standardtherapie zur Behandlung der PH1 einschließlich erhöhte Flüssigkeitszufuhr, Kristallisationsinhibitoren und/oder Pyridoxin in den ersten 12 Monaten der Studie. Bei einer Einnahme von Pyridoxin musste ein stabiles Therapieregime für mindestens 90 Tage vor Randomisierung gegeben sein sowie die Bereitschaft, dieses Therapieregime für 12 Monate ab dem ersten Tag der Verabreichung der Studienmedikation fortzusetzen.</li> <li>• NSAID, nur sofern Studienteilnehmende diese ohne vorherig aufgetretene Nebenwirkungen vertragen.</li> <li>• Hohe Dosen an Vitamin C sollten 4 Tage vor Messung der Oxalatkonzentration vermieden werden.</li> <li>• Vitamine und topische Medikamente.</li> <li>• Topische Steroide in der Nähe der Injektionsstelle/n bei medizinischer Indikation.</li> </ul> |           |

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; NSAID: Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs, PH1: primäre Hyperoxalurie Typ 1; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## ILLUMINATE-B

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ILLUMINATE-B

| Charakteristikum | Beschreibung   |
|------------------|--|
| <b>Design</b>    | <p>ILLUMINATE-B ist eine einarmige, offene, multizentrische, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Lumasiran bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (jünger als 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 (und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion). In der Studie gibt es keine Kontrollgruppe.</p> <p><b>Studienphasen</b></p> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-monatige Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1 vor Baseline), in der die Geeignetheit der Patientinnen und Patienten zum Einschluss in die Studie geprüft wurde;</li> <li>• primäre Analyseperiode (Baseline bis Studienmonat 6), in der die Nachbeobachtung alle 2 Wochen während des 1. Studienmonats und danach monatlich erfolgt;</li> <li>• Langzeitextensionsphase (Monat 7 bis Studienende zu Monat 60), in der die Therapie mit Lumasiran fortgesetzt wird und die Nachbeobachtung mindestens alle 3 Monate erfolgt.</li> </ul> <p>Wird die Therapie mit Lumasiran vorzeitig abgebrochen, werden die Patientinnen und Patienten ermuntert in der geplanten Nachbeobachtung teilzunehmen, sodass diese Informationen in der finalen Analyse berücksichtigt werden können.</p> <p>Die Dauer der Studie beträgt für jede Testperson 62 Monate. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Das geplante Studienende ist voraussichtlich 09.2024 [1]. Es wurden Analysen zum Datenschnitt am 30.06.2020 zur Nutzenbewertung vorgelegt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle 18 eingeschlossenen und therapierten Patientinnen und Patienten die primäre Therapiephase beendet.</p> |

| Charakteristikum                           | Beschreibung  |
|--|---|
| <b>Population</b>                          | <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder, die mindestens das Alter von 37 Gestationswochen erreicht haben, jedoch &lt; 6 Jahre alt sind.</li> <li>• Dokumentation der PH1 mithilfe eines genetischen Tests vor der ersten Dosierung.</li> <li>• Oxalat-Kreatinin-Quotient im Urin größer als ULN basierend auf dem Alter gemessen in mindestens zwei von drei Spontanurinprobe während des Screenings.</li> <li>• Bei einer Einnahme von Pyridoxin (Vitamin B6) zur Behandlung der PH1 muss ein stabiles Therapieregime für mindestens 90 Tage vor Screening gegeben sein sowie die Bereitschaft, dieses Therapieregime für 6 Monate (primäre Therapiephase) fortzuführen; Anpassungen der Dosierung aufgrund von Gewichtszunahme sind davon ausgenommen.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feststellung einer der folgenden Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ALT oder AST &gt; 2-fach des altersspezifischen ULN bei Screening</li> <li>◦ Gesamtbilirubin &gt; 1,5-fach ULN bei Screening; bei erhöhtem Gesamtbilirubin aufgrund eines dokumentierten Gilbert-Syndroms war eine Studienteilnahme bei Gesamtbilirubin &lt; 2-fach ULN möglich.</li> </ul> </li> <li>• Bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus.</li> <li>• Bei einem Alter von <math>\geq 12</math> Monaten bei Screening eGFR von <math>\leq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Kalkulation basierend auf der Schwartz-Bedside-Formel).</li> <li>• Bei einem Alter von &lt; 12 Monaten bei Screening Feststellung eines Serumkreatininwerts über dem ULN für das Alter bei Screening (Untersuchung erfolgt durch ein zentrales Labor).</li> <li>• Erhalt einer Prüflintervention binnen 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der Prüflintervention oder weniger seit der letzten Dosierung (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) oder Teilnahme an einem Follow-up einer weiteren Studie.</li> <li>• Beleg einer extrarenalen systemischen Oxalose in der medizinischen Vorgeschichte.</li> <li>• Erhalt einer Leber- oder Nierentransplantation in der Vergangenheit oder eine Lebertransplantation ist für die nächsten 6 Monate nach der ersten Dosis Lumasiran angedacht.</li> <li>• Vorliegen weiterer Morbidität, welche durch ärztliches Personal als beeinträchtigend für die Compliance und/oder die Interpretation der Daten erachtet wird.</li> <li>• Bekannte allergische Reaktionen auf Oligonukleotide oder N-Acetylgalactosamin</li> <li>• Bekannte Intoleranzen gegenüber subkutane Injektionen.</li> </ul> |
| <b>Intervention und Zahl der Patienten</b> | <p><b>Datenschnitt: 30.06.2020</b></p> <p>Es wurde nicht berichtet wie viele Personen für die Studie gescreent wurden. 18 Personen wurden in die Studie aufgenommen und alle aufgenommen Personen wurden mit Lumasiran behandelt.</p>   |
| <b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>   | <p><b>Ort der Durchführung:</b></p> <p>9 Studienzentren in 5 Ländern: Frankreich (2 Zentren, n = 5), Deutschland (1 Zentrum, n = 1), Israel (3 Zentren, n = 8), Großbritannien (1 Zentrum, n = 2), USA (2 Zentren, n = 2).</p> <p><b>Studiendauer:</b></p> <p>Die Rekrutierung begann im April 2019 [1]. Nähere Datumsangaben zum Studienverlauf konnten in den vorgelegten Unterlagen nicht identifiziert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste Patientin / erster Patient: keine Angabe</li> <li>• Einschluss letzte Patientin / letzter Patient: keine Angabe</li> <li>• Erste Dosis erste Patientin / erster Patient: keine Angabe</li> </ul>   |

| Charakteristikum   | Beschreibung  |
|--|---|
| <b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b> | <p><b>Primärer Endpunkt</b><br/>Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b><br/>Primäre Therapiephase und Extensionsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Oxalatkonzentration im Urin im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Anteil Personen mit einer Oxalatkonzentration im Urin <math>\leq</math> ULN und <math>\leq</math> 1,5-fach ULN.</li> <li>• Absolute und prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im Plasma im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter von Lumasiran im Plasma.</li> <li>• Veränderung der eGFR im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p>Extensionsphase (Studienmonat 6 bis Studienende):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im Urin im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Prozentualer Anteil der Zeit, in welcher der Oxalat-Kreatinin-Quotient im Spontanurin bei <math>\leq</math> 1,5 ULN liegt.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Nephrokalzinose im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderung in der Häufigkeit von Nierensteinereignissen.</li> <li>• Veränderung der Glykolatkonzentration im Plasma und Urin.</li> <li>• Veränderung in Wachstumsparametern (z-Scores) im Verlauf der Studie im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderung in Meilensteinen der Entwicklung im Verlauf der Studie (Vineland-II).</li> <li>• Veränderung der Erfahrung der Patientinnen und Patienten und der betreuenden Person/en mithilfe von Umfragebögen (Patient/Caregiver Experience and Impact Questionnaire).</li> <li>• Häufigkeit von Anti-Drug-Antikörpern.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b><br/>Häufigkeit von UE.</p> |
| <b>Subgruppenanalysen gemäß SAP (12.11.2019) [12]</b>  | <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 0 bis &lt; 1 Jahr, 1 bis &lt; 6 Jahre</li> <li>• Gewicht: 0 bis &lt; 10 kg; <math>\geq</math> 10 bis &lt; 20 kg; <math>\geq</math> 20 kg</li> </ul> <p>Weitere Subgruppenanalysen konnten erfolgen, sofern diese als angemessen erachtet wurden.</p> <p>Für die primäre Analyse des primären Endpunkts ist zudem eine Subgruppenanalyse nach Oxalat-Kreatinin-Quotient geplant.</p> <p>Die Subgruppenanalysen können auf sekundäre Endpunkte ausgeweitet werden.</p>  |

Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PH1: primäre Hyperoxalurie Typ 1; SAP: Statistischer Analyseplan; ULN: Upper Limit of Normal; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vineland-II: Vineland Adaptive Behaviour Scales, Second Edition.

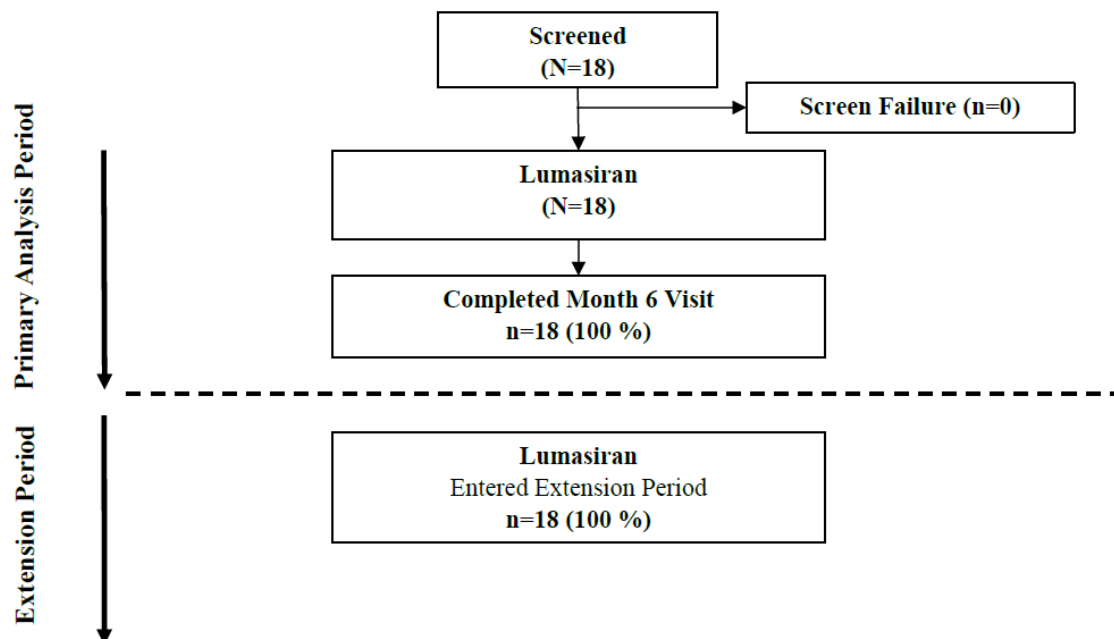


Abbildung 3: Patientenfluss der Studie ILLUMINATE-B zu Monat 6 (Datenschnitt 30.06.2020) [1]

#### Protokolländerungen

Das Studienprotokoll der Studie ILLUMINATE-B wurde am 8. November 2018 finalisiert. Danach erfolgten zwei Amendments des Protokolls, am 9. August 2019 und am 4. Mai 2020. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten begann laut Modul 4 des Herstellerdossiers im April 2019. Somit erfolgten wahrscheinlich beide Amendments des Studienprotokolls nachdem die erste Testperson in die Studie aufgenommen wurde. Genaue Angaben zur Anzahl bereits eingeschlossener Personen zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der jeweiligen Amendments liegen nicht vor. In Tabelle 6 sind die relevanten Änderungen, die in den Amendments erfolgen, aufgelistet.

Tabelle 6: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ILLUMINATE-B – Datenschnitt: 30.06.2020

| Amendment                | Anzahl eingeschlossener/therapierter Personen | Relevante Änderungen  |
|--------------------------|---|---|
| Amendment 1 (09.08.2019) | k. A.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Fallzahl aufgrund niedrigerer Ausschlussraten beim Screening der Patientinnen und Patienten.</li> <li>• Endpunkt "Absolute und prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im Plasma im Vergleich zu Baseline" wird vom explorativen zum sekundären Endpunkt geändert.</li> <li>• Aufnahme eines weiteren sekundären Endpunkts für die Extensionsphase: "Prozentualer Anteil der Zeit, in welcher der Oxalat-Kreatinin-Quotient im Spontanurin bei <math>\leq 1,5</math> des ULN liegt".</li> <li>• Klarstellungen zu Messungen zu Pharmakodynamik, weiteren Leberfunktionstests, Erhebungen durch ambulantes medizinisches Fachpersonal, Durchführung von Labortests durch lokale Labore.</li> <li>• Festlegungen zu Dosierungen, wenn Testpersonen im Laufe der Studie dialysepflichtig werden.</li> <li>• Aktualisierung der Beschreibung der Analysepopulationen und Einfügen der Beschreibung der statistischen Analysen.</li> </ul> |

| Amendment                   | Anzahl eingeschlossener/therapierter Personen | Relevante Änderungen  |
|-----------------------------|---|---|
| Amendment 2<br>(04.05.2020) | k. A.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofortige Umsetzung von Sicherheitsmaßnahmen aufgrund von COVID-19 (z. B.: Verabreichung der Studienmedikation kann unter Aufsicht durch die betreuende Person erfolgen, Verlängerung von Zeitfenstern zur Erhebung von Patientencharakteristika, PRO-Instrumenten, bildgebenden Untersuchungen; mündliche Erhebung von UE, Begleitmedikation, Nierensteinereignisse).</li> <li>• Messung der Koagulationsparameter wird nicht mehr durchgeführt.</li> <li>• Messung Pyridoxin (Vitamin B6) nach Monat 12 nicht mehr erforderlich.</li> <li>• Veränderung der Visitefrequenz in der Extensionsphase für Personen, die eine vierteljährliche Dosierung erhalten.</li> </ul> |

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus Disease 2019; k. A.: keine Angabe; PRO: Patient-Reported Outcome; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie ILLUMINATE-B – Datenschnitt: 30.06.2020

| Intervention   |
|--|
| <p><b>Lumasiran</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsspezifische Dosierung (siehe Abbildung 1).</li> <li>• Therapie beginnt mit Initialtherapie (3 Monate) gefolgt von Erhaltungstherapie, die eine Dauertherapie darstellt.</li> <li>• Subkutane Injektion (in Bauch, Oberarm oder Oberschenkel).</li> <li>• Bei Personen mit &lt; 20 kg richtet sich die Dosis nach dem Körpergewicht, welches innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung bestimmt wurde.</li> <li>• Bei Personen mit ≥ 20 kg richtet sich die Dosis nach dem Körpergewicht, welches höchstens 4 Monate vor der Verabreichung bestimmt wurde.</li> </ul> <p>Patientinnen und Patienten, die während der Studie die Gewichtsgrenzen überschreiten, erhalten für die verbleibende Therapiephase die Dosierung der nächst höheren Gewichtskategorie, auch wenn das Körpergewicht wieder unter den Grenzwert fällt.</p>   |
| <p><b>Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.</li> <li>• Ergebnisse des Leberfunktionstests der letzten Visite mussten vor einer erneuten Verabreichung des Studienmedikaments überprüft werden. Regeln für einen Therapieabbruch und engmaschigeres Monitoring sind in Abhängigkeit der ALT- und/oder AST-Werte für die Kategorien &gt; 3- bis 5-fach ULN, &gt; 5- bis 8-fach ULN und &gt; 8-fach ULN beschrieben.</li> </ul>   |
| <p><b>Begleitmedikation und Begleittherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Möglichkeit sollte keine neue Begleitmedikation während der Studienphase begonnen werden.</li> <li>• Erfolgt eine zeitweise oder dauerhafte Therapie mit anti-inflammatorischen Wirkstoffen, so sollte die Testperson diese Therapie tolerieren ohne vorheriges Auftreten von Nebenwirkungen.</li> <li>• Vitaminpräparate und topische Therapeutika sind erlaubt, sofern diese nicht an der Injektionsstelle angewendet werden (außer dies ist zwingend medizinisch notwendig).</li> <li>• Erfolgte zu Studienbeginn die Therapie mit Pyridoxin (Vitamin B6) oder eine andere Therapie gegen PH1, so muss diese Therapie mindestens 90 Tage vor Screening auf einer stabilen Dosis erfolgen und darf während der Studienphase (bis Visite zu Monat 6) nicht angepasst werden.</li> <li>• Sofern andere Begleittherapeutika subkutan appliziert werden, so soll die Injektion nicht an der gleichen Stelle wie die Injektion von Lumasiran erfolgen.</li> </ul> |

Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; PH1: primäre Hyperoxalurie Typ 1, ULN: Upper Limit of Normal.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE -B*

| Endpunkt   | Kategorie  | Berücksichtigung im Dossier des pU |               | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung |
|--|------------|------------------------------------|---------------|---|
|  |            | ILLUMINATE-A                       | ILLUMINATE-B  |   |
| Todesfälle <sup>1)</sup>   | Mortalität | Ja                                 | Ja            | Ja                                      |
| Oxalatkonzentration im (24h-)Urin <sup>2)</sup>                  | Morbidität | Ja                                 | Ja            | Ergänzend <sup>3)</sup>                 |
| Oxalatkonzentration im Plasma                                    |            | Ja                                 | Ja            | Nein                                    |
| eGFR   |            | Ja                                 | Ja            | Nein                                    |
| Nierensteinereignisse  |            | Ja                                 | Ja            | Ergänzend <sup>4)</sup>                 |
| Nephrokalzinose  |            | Ja                                 | Ja            | Nein                                    |
| Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS <sup>5)6)</sup> |            | Ja                                 | Nicht erhoben | Ja                                      |
| Veränderung des Wachstums  |            | Nicht erhoben                      | Ja            | Ja                                      |
| Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)               |            | Nicht erhoben                      | Ja            | Nein                                    |
| PedsQL <sup>7)</sup>   |            | Lebensqualität                     | Ja            | Nicht erhoben                           |
| PedsQL-ESRD-Modul <sup>7)</sup>                                  | Ja         |                                    | Nicht erhoben | Nein                                    |
| KDQOL-36 <sup>8)</sup>   | Ja         |                                    | Nicht erhoben | Ja                                      |
| Unerwünschte Ereignisse  | Sicherheit | Ja                                 | Ja            | Ja                                      |

<sup>1)</sup> Mortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erfasst; Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

<sup>2)</sup> In Studie ILLUMINATE-A wurde die Oxalatkonzentration im 24h-Sammelurin und in Studie ILLUMINATE-B im Spontanurin bestimmt.

<sup>3)</sup> Primärer Endpunkt; die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline in Studie ILLUMINATE-A und die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration berechnet mithilfe des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin in Studie ILLUMINATE-B werden ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt setzt sich aus patientenrelevanten Komponenten und Komponenten unklarer Patientenrelevanz zusammen und wird daher in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

<sup>5)</sup> Bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren wurde die VAS des EQ-5D-5L und bei Personen im Alter von  $< 18$  Jahren die VAS des EQ-5D-Y eingesetzt.

<sup>6)</sup> Der pU zieht die EQ-5D-VAS für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ heran.

<sup>7)</sup> Bei Personen im Alter von  $< 18$  Jahren (bei Screening) eingesetzt.

<sup>8)</sup> Bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren (bei Screening) eingesetzt.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: End-Stage Renal Disease; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension – Youth; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Vineland-II: Vineland Adaptive Behaviour Scales, Second Edition.



### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Die Anzahl an Todesfällen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurde die Anzahl der verstorbenen Personen im Studienverlauf im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende aufgezeichnet.

- Erhebungszeitpunkte  
In beiden Studien kontinuierlich über die gesamte Studiendauer.
- Auswertung  
Studie ILLUMINATE-A auf Basis der Sicherheitspopulation für den Datenschnitt 06.11.2019.  
Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Sicherheitspopulation für den Datenschnitt 30.06.2020.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

### 2.3.2 Morbidität

#### **Oxalatkonzentration im (24h-)Urin**

Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im (24h-)Urin“ wird in der Nutzenbewertung trotz fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da die Oxalatkonzentration einen für die Diagnose und Therapiesteuerung wichtigen Parameter darstellt und für die Formulierung von Therapiezielen herangezogen wird.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

##### ILLUMINATE-A

In der Studie ILLUMINATE-A wurde die Oxalatkonzentration anhand von 24h-Sammelurinproben in einem zentralen Labor mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) bestimmt. Basierend auf den 24h-Sammelurinproben wurden folgende im Studienprotokoll geplanten Operationalisierungen vorgelegt:



- Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration, korrigiert für BSA (Körperoberfläche), nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline (primärer Endpunkt).
- Absolute Veränderung der Oxalatkonzentration nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline
- Veränderung im Oxalat-Kreatinin-Quotienten (Wert, ULN) nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.
- Anteil an Respondern mit einer Oxalatkonzentration  $\leq$  ULN und  $\leq 1,5 \times$  ULN zu Monat 6 (ULN =  $0,46 \text{ mmol}/24\text{h}/1,73\text{m}^2$ ).

Es wurden drei 24h-Sammelurinproben während der Screeningvisite innerhalb der 60-tägigen Periode vor der ersten Dosis und zu Monat 6 innerhalb von 14 Tagen vor der Dosis gesammelt. Zusätzlich wurde eine einzelne 24h-Sammelurinprobe jeweils innerhalb von 7 Tagen vor der nächsten Dosis bzw. Studienvisite gesammelt. Die Dauer der Urinsammlung und das Volumen wurden im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) dokumentiert. Ein Aliquot der 24h-Sammelurinproben wurde zur Bestimmung des Kreatininwerts genommen, um die Qualität der Probe zu prüfen und gegebenenfalls die Sammlung zu wiederholen. Die 24h-Sammelurinprobe wurde als valide erachtet, wenn folgende Kriterien zutrafen:

- Die Dauer der Urinsammlung ist zwischen 22–26h zwischen der ersten verworfenen Urinentleerung und der letzten Entleerung.
- Keine Urinentleerung fehlt zwischen Beginn und Ende der Sammlung, wie im Urinsammlungstagebuch der Patientinnen/Patienten angegeben.
- 24h-Kreatininwert betrug mindestens 10mg/kg.

Während der Screeningphase wurde die Urinsammlung überwacht, bis die Patientin / der Patient vertraut mit der Prozedur und die Urinsammlung valide war. Laut Studienbericht konnte die Supervision stationär (überwacht durch Gesundheitspersonal) oder ambulant durch das Studienpersonal erfolgen. Zwei 24h-Sammelurinproben mussten valide sein vor der Dosisgabe (während Screeningphase). Wenn eine Sammlung bei der Visite zu Monat 6 nicht valide war, wurden die folgenden 24h-Sammelurinproben beaufsichtigt. Zwei 24h-Urinproben mussten valide sein vor der Dosisgabe (Monat 6). Wenn die 24h-Urinsammlung nicht überwacht wurde, mussten die Patientinnen/Patienten die Probe in die Klinik bringen oder zum vorgesehenen Labor schicken. Optional waren auch Urinsammlungen per Katheter zu jeder Visite nach der ersten Gabe der Studienmedikation erlaubt. Dies lag im Ermessen des Untersuchers und das Einverständnis der Patientin / des Patienten und/oder der erziehungsberechtigten Person musste vorliegen. Laut Studienbericht wurden die Studienzentren in der Durchführung der Urinsammlungen geschult. Diese schulten wiederum die Patientinnen und Patienten in der Durchführung der Urinsammlungen und der Benutzung des Tagebuchs für die Urinsammlung. Das Tagebuch wurde in der Screeningphase vom Sponsor überprüft, um die korrekte Anwendung sicherzustellen. Erst nach der Überprüfung wurden die Personen randomisiert.

In der Studie ILLUMINATE-A wurde aus den validen Messungen im 24h-Urin der Median gebildet. Die Oxalatkonzentration wurde mittels der Mosteller-Formel korrigiert für BSA.

Die Oxalatkonzentration ( $\text{mmol}/24\text{h}/1,73\text{m}^2$ ) im 24h-Urin, korrigiert für BSA, wurde mit folgender Formel berechnet: Oxalatkonzentration im Urin ( $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) / 1000 ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ) x 24h-Urinvolumen (ml) / 1000 (ml/l) x 24 h / tatsächliche Dauer der Urinsammlung (h) x 1,73 / BSA.

BSA wird mittels der Mosteller-Formel folgendermaßen berechnet: Quadratwurzel der Körpergröße (cm) x Körpergewicht (kg) / 3600 bei jeder Studienuntersuchung.

## ILLUMINATE-B

In der Studie ILLUMINATE-B wurde die Oxalatkonzentration anhand von Spontanurinproben in einem zentralen Labor mittels LC/MS bestimmt. Zur Untersuchung der Oxalatkonzentration in den Spontanurinproben wurde der Oxalat-Kreatinin-Quotient herangezogen und folgende im Studienprotokoll geplanten Operationalisierungen vorgelegt:

- Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline (primärer Endpunkt).
- Absolute Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu Baseline.
- Anteil an Respondern mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten  $\leq$  ULN und  $\leq 1,5 \times$  ULN (ULN =  $0,46 \text{ mmol}/24\text{h}/1,73\text{m}^2$ ).

Es wurden drei einzelne Spontanurinproben innerhalb der 60-tägigen Screeningperiode und dann regelhaft jeden Monat innerhalb von 7 Tagen vor jeder Dosis in den ersten 6 Monaten gesammelt. Spontanurinproben entstammten vorzugsweise dem ersten Morgenurin. Die Urinproben können vor der Visite ambulant gesammelt oder während des Studienbesuchs vor der Dosisgabe gesammelt werden. Zur Bestimmung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten wurde ein Mittelwert der 3 Spontanurinproben berechnet.

- Erhebungszeitpunkte  
Studie ILLUMINATE-A: Drei 24h-Sammelurinproben während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1) und Monat 6; eine 24h-Sammelurinprobe zu Monat 1, 2, 3, 4, 5.  
Studie ILLUMINATE-B: Drei einzelne Spontanurinproben während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1), Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6.

### *Auswertung*

Die Auswertung in der Studie ILLUMINATE-A erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS) für den Datenschnitt 06.11.2019. Laut SAP war eine Auswertung als Gruppenunterschied der mittleren Veränderung zwischen Baseline und dem Mittelwert der Erhebungen zwischen Monat 3 bis 6 und eine deskriptive Auswertung der Veränderung zwischen Baseline und jeder Post-Baseline-Erhebung bis einschließlich Monat 6 geplant. In Studie ILLUMINATE-B erfolgte die Auswertung auf Basis der Efficacy-Population für den Datenschnitt 30.06.2020. Laut SAP war die Veränderung zwischen Baseline und dem Mittelwert der Erhebungen zwischen Monat 3 bis 6, sowie die Veränderung zwischen Baseline und jedem Erhebungszeitpunkt nach Baseline bis Monat 6 geplant. Zusätzlich wertet der pU die Anteile in den Behandlungsgruppen aus, die eine Oxalatkonzentration (ILLUMINATE-A) bzw. Oxalat-Kreatinin-Quotienten (ILLUMINATE-B)  $\leq$  ULN und  $\leq 1,5 \times$  ULN haben.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. In der Studie ILLUMINATE-A geht aus dem Studienprotokoll nicht hervor, wie eine Schulung der Patientinnen und Patienten und eine Schulung des Urintagebuches durchgeführt wurde, um einen standardisierten Ablauf über die Studienzentren sicherzustellen. Zudem ist nicht ersichtlich wie viele der 24h-Urinsammlungen mithilfe eines Katheters gesammelt wurden, da hierzu Angaben in den Studienunterlagen fehlen. In der Studie ILLUMINATE-B geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob die Patientinnen und Patienten eine Schulung zur Urinsammlung erhielten. Der pU diskutiert in seinem Dossier nicht, warum unterschiedliche Schwellenwerte ( $\leq$  ULN und  $\leq 1,5 \times$  ULN) festgelegt wurden und es bleibt unklar welche Rolle diese Schwellenwerte in der Therapiesteuerung spielen.

### Patientenrelevanz

Die Messung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin oder im Spontanurin bei Säuglingen und Kleinkindern gehört neben genetischer Testung und Leberbiopsien zur Diagnostik bei der Bestimmung der PH1 [19,27,34]. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel bei der PH1 [34].

Als Laborparameter stellt die Oxalatkonzentration im Urin keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Beurteilung der Diagnostik und Therapiesteuerung erscheint die Oxalatkonzentration im Urin jedoch ein wichtiger Endpunkt zu sein und wird daher ergänzend dargestellt. Hierzu wird die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration, korrigiert für BSA, nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-A und die prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B ergänzend dargestellt.

### Validität

Die Bestimmung der Oxalatkonzentration im Urin fand in einem zentralen Labor mithilfe eines validierten Assays statt. In der Studie ILLUMINATE-A wurde während der Screeningphase zunächst ein klinischer Assay (Mayo Clinic Laboratories) zur Randomisierung der Testpersonen verwendet; nach der fünften Testperson erfolgten die Randomisierung und alle weiteren Laboruntersuchungen mithilfe des validierten Pharmakodynamik (PD)-Assays (QPS Holdings LLC). Die Proben wurden in der Screeningphase mit beiden Assays bestimmt und die folgenden Oxalatbestimmungen wurden dann nur noch mit dem validierten Assay durchgeführt. Alle Auswertungen zur Oxalatkonzentration beruhen auf dem validierten Assay und werden als valide bewertet. In der Studie ILLUMINATE-A waren der Sponsor und das Studienpersonal verblindet und die Ergebnisse der Laborbestimmungen wurden nicht berichtet bis die/der letzte Studienteilnehmende die Untersuchung zu Monat 9 beendet hatte.

In der Studie ILLUMINATE-B fand die Bestimmung der Oxalat- und Kreatininkonzentration im Urin in einem zentralen Labor mithilfe eines validierten Assays statt. Die Ergebnisse der Laborbestimmungen wurden nicht berichtet bis die/der letzte Studienteilnehmende die Untersuchung zu Monat 6 beendet hatte. Das Studienpersonal sollte keine Ergebnisse der Oxalat-Messungen erhalten, es sei denn, dies war medizinisch nötig. Da keine Informationen zu einer Schulung der Patientinnen und Patienten im Umgang mit der Urinsammlung identifiziert wurden bzw. kein Urintagebuch ausgefüllt wurde, ist die Urinsammlung möglicherweise nicht so verlässlich wie in der Studie ILLUMINATE-A.

Die Bestimmung der Oxalatkonzentration sollte in mehreren 24h-Sammelurinproben erfolgen, bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Bestimmung auch im Spontanurin möglich [19,27]. Bei Kindern wird für den Spontanurin der Oxalat-Kreatinin-Quotient herangezogen [19,27]. Die Oxalatkonzentration im Urin ist jedoch abhängig von der Flüssigkeitszufuhr und der Schwere der PH1-Erkrankung. Bei einem schweren Verlauf der PH1-Erkrankung fällt sehr viel Oxalat in der Niere an und führt zu chronischem Nierenversagen, das Oxalat lagert sich dann im Körper ab (systemische Oxalose). Dann spiegelt die Urinausscheidung auch nicht mehr das Ausmaß der Krankheit wider. Die Validität von Spontanurinproben wird als geringer bewertet als die Validität von 24h-Sammelurinproben. Die Validität der Spontanurinproben kann nicht abschließend bewertet werden.

### **Oxalatkonzentration im Plasma**

Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im Plasma“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurde die Oxalatkonzentration im Plasma mittels LC/MS bestimmt. Die Blutprobe wurde vor der Dosisgabe abgenommen.

Es wurden folgende im Studienprotokoll geplanten Operationalisierungen vorgelegt: Prozentuale und absolute Veränderung der Oxalatkonzentration im Plasma nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline.

- Erhebungszeitpunkte  
In beiden Studien während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1), zu Baseline (Tag 1), Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6.
- Auswertung  
Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS für den Datenschnitt 06.11.2019.  
Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population für den Datenschnitt 30.06.2020.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Die Auswertungen in den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B beruhen auf unterschiedlichen Studienpopulationen. In Studie ILLUMINATE-A war laut SAP eine Auswertung im FAS geplant, in Studienbericht und Modul 4 basiert die Auswertung auf dem Plasma Oxalate Analysis Set. In der Studie ILLUMINATE-B bezieht sich die Auswertung in SAP und Studienbericht auf die Efficacy-Population, in Modul 4 auf das Plasma Oxalate Analysis Set. Die Plasmaoxalatkonzentration wurde in der Studie ILLUMINATE-A sowohl mit einem klinischen Assay (Mayo Clinic Laboratories) als auch mit dem validierten PD-Assay (QPS Holdings LLC), der auch in der Studie ILLUMINATE-B verwendet wurde, bestimmt. Laut Studienbericht wurden für die Analysen die Ergebnisse des validierten Assays genutzt.

#### Patientenrelevanz

Die Oxalatkonzentration steigt im Blutplasma an, wenn die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) der Nieren unter eine Schwelle von 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sinkt [34]. Dies führt langfristig zu einer systemischen Oxalose [34]. In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B sind Patientinnen und Patienten mit einer eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> eingeschlossen worden; Personen mit systemischer Oxalose wurden ausgeschlossen. Bei Patientinnen und Patienten mit guter Nierenfunktion ist die Plasmaoxalatkonzentration von geringem diagnostischen Nutzen [27].

Der Laborparameter „Oxalatkonzentration im Plasma“ bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten ab und ist daher nicht per se patientenrelevant. Der pU hat zudem keine Nachweise zur Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität oder Lebensqualität eingereicht, sodass der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

## **eGFR**

Der Endpunkt „eGFR“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurden Blutproben zur Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) genommen. In der Studie ILLUMINATE-A wurde die eGFR für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre bei Screening anhand des Serumkreatininwerts mithilfe der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) und für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre bei Screening mithilfe der Schwartz-Bedside-Formel ermittelt [31,39]. In der Studie ILLUMINATE-B wurde die eGFR für Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Monate anhand des Serumkreatininwerts mithilfe der Schwartz-Bedside-Formel ermittelt [39]. In beiden Studien wurde die Veränderung der eGFR nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline untersucht.

- Erhebungszeitpunkte  
In beiden Studien während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1), zu Baseline (Tag 1), Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6.
- Auswertung  
Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS für den Datenschnitt 06.11.2019.  
Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population für den Datenschnitt 30.06.2020.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Die in der Studie ILLUMINATE-A eingeschlossenen Personen weisen zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten sowohl im Lumasiran- als auch im Placebo-Arm im Durchschnitt eine eGFR von ungefähr 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche auf. In der Studie ILLUMINATE-B weisen die eingeschlossenen Personen im Durchschnitt zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten eine eGFR von ungefähr 110 ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche auf. Es handelt sich bei der eGFR um einen Laborparameter, der insbesondere vor dem Hintergrund der in beiden Studien vorliegenden Werte keinen direkten symptomatischen Bezug aufweist. Die eGFR wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.

### Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

## **Nierensteinereignisse**

Der Endpunkt „Nierensteinereignisse“ setzt sich aus patientenrelevanten Komponenten und Komponenten unklarer Patientenrelevanz zusammen und wird daher in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurden Nierensteinereignisse auf Basis mindestens eines der folgenden Kriterien erfasst:

- Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes (z. B. ambulant, Notaufnahme, medizinischer Eingriff) aufgrund eines Nierensteins
- Medikation gegen eine renale Kolik
- Steinpassage
- Makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins

Zudem wurden alle relevanten klinischen Informationen zu den aufgetretenen Ereignissen inklusive der Laborwerte, Krankenakten, Entlassungspapiere und weiterer Testresultate gesammelt. Laut Studienbericht wurden Nierensteinereignisse in der Studie ILLUMINATE-A vom Untersucher beurteilt.

- Erhebungszeitpunkte:  
In beiden Studien kontinuierlich über die gesamte Studiendauer.
- Auswertung:  
Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS für den Datenschnitt 06.11.2019.  
Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population für den Datenschnitt 30.06.2020.  
In beiden Studien wird im jeweiligen Studienbericht neben der Anzahl der Nierensteinereignisse insgesamt auch die Anzahl der Ereignisse getrennt nach den vier genannten Kriterien für die primäre Behandlungsphase (bis Studienmonat 6) berichtet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es bleibt jedoch unklar, welche Medikamente gegen eine renale Kolik eingesetzt wurden. Es bestehen daher Unsicherheiten, ob die Studienzentren dieselben Medikamente als Kriterium zur Erfassung eines Nierensteins herangezogen haben.

#### Patientenrelevanz

Das Auftreten von symptomatischen Nierensteinen ist patientenrelevant. Die Erfassung von Nierensteinen durch bildgebende Verfahren ist nicht per se patientenrelevant.

Das Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes aufgrund von Nierensteinen wird als relevant für betroffene Personen erachtet, da davon auszugehen ist, dass diese aufgrund einer Symptomatik den Kontakt zum ärztlichen Personal suchen. Im Gegensatz dazu stellen die Steinpassage und eine makroskopische Hämaturie Ereignisse dar, die eine unklare Patientenrelevanz haben. Es geht aus den Beschreibungen in den Studienunterlagen nicht hervor, ob diese Erhebungskriterien mit einer für betroffene Personen spürbaren Symptomatik verbunden sind. Eine Steinpassage muss nicht unmittelbar spürbar sein bzw. hängt die Spürbarkeit von der Größe der Nierensteine ab. Kleinere Nierensteine können ohne Hervorrufen von Symptomen oder Beeinträchtigung der betroffenen Personen über die Harnwege ausgeschieden werden. Größere Nierensteine, die Harnleiter verschließen, führen zu Koliken, die für betroffene Personen spürbar sind und diese beeinträchtigen. Es ist unklar, ob eine makroskopische Hämaturie durch Nierensteine für betroffene Personen spürbar und beeinträchtigend ist. Über das vierte Erhebungskriterium, die Medikation gegen eine renale Kolik, werden durch Nierensteine verursachte patientenrelevante Ereignisse, nämlich die Kolik, abgebildet. Es ist jedoch fraglich, ob über dieses Erhebungskriterium alle in der Studie aufgetretenen Koliken erfasst und abgebildet werden konnten.

In der Gesamtschau handelt es sich bei dem Endpunkt „Nierensteinereignisse“ um einen Endpunkt bestehend aus patientenrelevanten Komponenten und Komponenten unklarer Patientenrelevanz.



### Validität

Die Erfassung von Nierensteinereignissen anhand der vier oben genannten Kriterien wird in den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B als eingeschränkt valide eingeschätzt. Es bestehen Unsicherheiten, ob jedes Nierensteinereignis über die Operationalisierung erfasst wird. Es ist unklar, ob alle Koliken medikamentös behandelt wurden und somit die Gesamtzahl aller aufgetretenen Koliken abgebildet werden konnten. Bei Kindern sind die Symptome eines Nierensteins häufig unklarer, da sie die Schmerzen noch nicht genau lokalisieren können. Als Folge eines Nierensteins können auch Flankenschmerzen, diffuse Bauchschmerzen und Erbrechen auftreten [26].

### **Nephrokalzinose**

Der Endpunkt „Nephrokalzinose“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

#### ILLUMINATE-A

In der Studie ILLUMINATE-A wurde mithilfe von Ultraschalluntersuchungen die Schwere der Nephrokalzinose erfasst. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte standardisiert anhand eines Studienmanuals und wurde zentral geprüft und verblindet bewertet. Dabei erfolgte eine Einteilung der Schwere der Nephrokalzinose von null (kein Anzeichen) bis drei (sehr schwerwiegende Nephrokalzinose). Nachdem die Dateneingabe beendet war, wurde die Veränderung der Nephrokalzinose (bezogen auf beide Nieren) einer der folgenden Kategorien zugeteilt: keine Veränderung, Verbesserung, Verschlechterung und unbestimmtes Ansprechen (Verschlechterung in der einen und Verbesserung in der anderen Niere).

#### ILLUMINATE-B

In der Studie ILLUMINATE-B wurde mithilfe von Ultraschalluntersuchungen die Schwere der medullären Nephrokalzinose erfasst. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte standardisiert nach einem Studienmanual und wurde zentral bewertet. Dabei erfolgte eine Einteilung der Schwere der medullären Nephrokalzinose von null (kein Anzeichen) bis drei (sehr schwerwiegende Nephrokalzinose). Die Veränderung der Nephrokalzinose (bezogen auf beide Nieren) wurde einer der folgenden Kategorien zugeteilt: keine Veränderung, Verbesserung, Verschlechterung und unbestimmtes Ansprechen (Verschlechterung in der einen und Verbesserung in der anderen Niere).

- Erhebungszeitpunkte:  
In beiden Studien während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1) und zu Monat 6. In der Studie ILLUMINATE-B konnten die Ultraschalluntersuchungen bis zu 3 Monate nach dem geplanten Zeitpunkt für Untersuchungen vor Monat 12 durchgeführt werden, wenn aufgrund der COVID-19-Pandemie eine Anreise ins Studienzentrum nicht möglich war.
- Auswertung:  
Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS für den Datenschnitt 06.11.2019.  
Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population für den Datenschnitt 30.06.2020.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen für beide Studien ist nicht ersichtlich, ob es für die Durchführung der Ultraschalluntersuchung ein Manual

gab, um eine standardisierte Erhebung über die Studienzentren sicherzustellen. Zudem ist in beiden Studien unklar, ob immer dieselbe Person die Bewertung durchgeführt hat.

### Patientenrelevanz

Die Nephrokalzinose entspricht einer Verkalkung der Nieren aufgrund der Ablagerung von Kalziumsalzen in den Tubuli, dem Tubulusepithel und/oder dem Interstitium [26]. Die Nephrokalzinose ist meist asymptomatisch und beruht eher auf einem Zufallsbefund [26].

Als rein radiologisch erhobener Endpunkt ohne Symptombefund ist die Nephrokalzinose nicht per se patientenrelevant. Der pU legt keine Nachweise vor, die die Nephrokalzinose als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darlegen.

### Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS**

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In der Studie ILLUMINATE-A wurde bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version) und bei Personen im Alter von  $< 18$  Jahren die VAS des EQ-5D-Y (European Quality of Life 5 Dimension – Youth) eingesetzt. Laut Studienbericht sollten die Patientinnen und Patienten (auch Kinder) den Fragebogen ohne Unterstützung ausfüllen. Bei Nachfragen unterstützte das Studienzentrum die Patientinnen und Patienten beim Ausfüllen.

Die VAS erfasst beim EQ-5D-5L und EQ-5D-Y die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala [22]. Die Extreme sind „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Befragten markieren eine Stelle auf der Skala, die ihren Gesundheitszustand wiedergibt, und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.

- Erhebungszeitpunkte:  
Einmal während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1) und zu Monat 6.
- Auswertung:  
Die relevante Auswertung erfolgte auf Basis des FAS für den Datenschnitt 06.11.2019. Laut SAP war eine Auswertung als Gruppenunterschied der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 geplant. In Modul 4 legt der pU zusätzlich zur Einschätzung der klinischen Relevanz Analysen zum Hedges' g vor. Responderanalysen mit klinischen Relevanzschwellen waren nicht geplant und wurden nicht vorgelegt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ist unklar, ob die Erziehungsberechtigten das Instrument für jüngere Kinder ausfüllten. Für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren soll gemäß Manual eine Proxyversion genutzt werden [22]. Laut Studienbericht und Modul 4 erfolgte jedoch die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Patientinnen und Patienten



selbst mit Unterstützung des Studienpersonals. Regeln, wann welche Art der Unterstützung angeboten bzw. gewährt wurde, sind in den Studienunterlagen nicht dargelegt.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Da die VAS des European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D-VAS) den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.

### Validität

Der EQ-5D-Y ist eine modifizierte und speziell für Kinder und Jugendliche entwickelte Version des EQ-5D (European Quality of Life 5 Dimension) [46]. Zur Entwicklung diente eine nicht repräsentative Stichprobe von gesunden und chronisch kranken Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 8 und 18 Jahren aus Deutschland, Italien, Spanien und Schweden, mit denen kognitive Interviews durchgeführt wurden. Der EQ-5D-Y wurde vergleichend zum Ausgangsinstrument innerhalb einer großen zufällig gezogenen Stichprobe von Schülerinnen und Schülern aus Deutschland, Spanien und Südafrika untersucht. Dabei zeigte der Einsatz des EQ-5D-Y gegenüber dem EQ-5D Vorteile in der Verständlichkeit, Akzeptanz und Machbarkeit/Durchführbarkeit. Zudem wurde gezeigt, dass mittels des EQ-5D-Y häufiger Probleme berichtet wurden, die über den EQ-5D nicht erfasst wurden. Das gilt sowohl für die 5 Dimensionen als auch für die VAS zum allgemeinen Gesundheitszustand. Die Häufigkeit von fehlenden Werten war geringer bei Einsatz des EQ-5D-Y als beim EQ-5D [46]. Weitere Untersuchungen zur Test-Retest-Reliabilität der VAS des EQ-5D-Y zeigten Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0,82 in der italienischen Stichprobe (8–15 Jahre) und 0,83 in der spanischen Stichprobe (8–18 Jahre) [38]. Eine gute Durchführbarkeit und (konvergente sowie known-group) Validität des EQ-5D-Y wurde in gesunden [38] sowie chronisch erkrankten Kindern und Jugendlichen berichtet [15,17].

Das Altersspektrum der Personen in der Studie ILLUMINATE-A (6 bis < 18 Jahre), die den EQ-5D-Y erhielten, weicht nur leicht vom Alter der zur Entwicklung und Validierung herangezogenen Stichprobe (8–18 Jahre) ab [46]. Untersuchungen der EQ-5D-Y-Proxyversion 1.0 in jüngeren Personen (3–5 Jahre) zeigten eine gute Test-Retest-Reliabilität für die VAS (ICC = 0,72–0,93) [44]. Die VAS des EQ-5D-5L und des EQ-5D-Y wird als valider Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes eingestuft.

### **Veränderung des Wachstums**

Der Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das Wachstum wird anhand der anthropometrischen Maße Körperlänge und Körpergewicht operationalisiert. In der Studie ILLUMINATE-B wird die Körperlänge in cm und das Körpergewicht in kg erfasst. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter von mindestens 24 Monaten, die in der Lage sind eigenständig zu stehen, wird die Stehlänge erhoben. Bei Patientinnen und Patienten,

die jünger als 24 Monate sind oder nicht selbstständig stehen können, wird die Liegelänge erfasst. Alle Messungen erfolgen an den angegebenen Erhebungszeitpunkten jeweils dreimal.

- Erhebungszeitpunkte:  
Während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1), zu Baseline (Tag 1), und danach monatlich zu Beginn des jeweiligen Therapiemonats bis einschließlich Monat 6.
- Auswertung:  
Eine Analysepopulation wurde nicht vorab spezifiziert. Die Auswertung erfolgte laut Modul 4 des Herstellerdossiers im Efficacy Analysis Set. Hierzu wurden z-Scores berechnet, um die Veränderung der anthropometrischen Maße ab Baseline über die Therapiephase abzubilden. Die Referenzpopulation zur Berechnung der z-Scores ist in den Studienunterlagen nicht spezifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers wird auf die Berechnung gemäß Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des National Center for Health Statistics [30] verwiesen. Dazu werden folgende Auswertungen in Modul 4 des Herstellerdossiers spezifiziert: Mittelwert mit Standardabweichung (SD), Mittelwertveränderungen mit zugehörigem Standardfehler und Anzahl/Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis.

#### *Bewertung*

Die Beschreibung der Operationalisierung weist Lücken auf. Es liegen keine Beschreibungen zur Durchführung der anthropometrischen Messungen vor. Angaben, ob die Messungen in gleicher Bekleidung (Körpergewicht) und zu gleichen Tageszeiten (Körperlänge und -gewicht) durchgeführt wurden, konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Standardisierungen der Messung, Schulungen oder Schulungsmaterial für das Studienpersonal werden nicht erwähnt. Erlernt eine Testperson im Studienverlauf das eigenständige Stehen, ist unklar, welche Messmethode (Steh- oder Liegelänge) zur Anwendung kam. Angaben zur Referenzpopulation zur Berechnung der z-Scores wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers finden sich ebenfalls keine näheren Angaben zu Kriterien der Auswahl der Referenzpopulation.

Hinsichtlich der Auswertung besteht Unklarheit, auf welchem Kriterium die Bestimmung von Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis beruht. Ein Responsekriterium ist nicht definiert. Ergebnisse zum Anteil Personen mit einem Ereignis wurden in Modul 4 des Herstellerdossiers, obwohl in der Operationalisierung beschrieben, nicht dargestellt.

#### Patientenrelevanz

Die anthropometrischen Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Die ermittelten z-Scores basieren auf einer Referenzpopulation beschrieben von Kuczmarski et al. (2002) [30]. Dabei handelt es sich um eine Publikation des Centers for Disease Control and Prevention in den USA, in der die National Health Examination Surveys and the National Health and Nutrition Examination Surveys zur Generierung von alters- und geschlechtsspezifischen

Referenzperzentilen für anthropometrische Maßzahlen verwendet wurden. Die Surveys basieren hauptsächlich auf Untersuchungen von mehreren Stichproben der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung in den Jahren zwischen 1963 bis 1994. Länderspezifische Referenzpopulationen wurden nicht berücksichtigt. Die in der Studie ILLUMINATE-B herangezogenen Referenzperzentilen werden als geeignet zur Standardisierung anthropometrischer Maße der betreffenden Studienpopulation erachtet.

Der Untersuchungs- und Analysezeitraum des vorgelegten Datenschnitts der Studie ILLUMINATE-B beträgt 6 Monate, was für die Beurteilung einer Veränderung der Körperlänge und des Körpergewichts ein relativ kurzer Zeitraum zu sein scheint. Es ist unklar, ob in einem solchen Zeitraum Veränderungen der Anthropometrie zu erwarten sind.

Aufgrund der lückenhaften Angaben zur Operationalisierung der Anthropometrie, kann die Reliabilität nicht bewertet werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund sich unterscheidenden Erhebungspersonals und/oder Erhebungsmodus die Reliabilität und die Validität der Messungen eingeschränkt ist.

### **Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)**

Der Endpunkt „Veränderung des adaptiven Verhaltens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Beschreibung der Operationalisierung nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Erhebung des adaptiven Verhaltens erfolgt in der Studie ILLUMINATE-B mittels Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). In Modul 4 des Herstellerdossiers wird beschrieben, dass das Instrument durch eine Betreuungsperson der jeweiligen Patientinnen und Patienten ausgefüllt wird.

Der Vineland-II besteht aus fünf Domänen:

- Kommunikation
- Alltagskompetenzen
- Sozialisierung
- Motorische Fähigkeiten
- Problemverhalten

Die Domänen bestehen wiederum aus Subdomänen. Die Domäne „Problemverhalten“ wurde in der Studie ILLUMINATE-B nicht angewendet [1].

Die Items des Vineland-II können in folgenden Kategorien beantwortet werden: „nie“, „manchmal oder teilweise“ und „normalerweise“. Den Antwortformaten werden Punktwerte von 0 bis 2 zugeordnet. Es kann auch das Antwortformat „nicht bekannt“ ausgewählt werden. In Modul 4 des Herstellerdossiers wird beschrieben, dass nur altersspezifische Items des Vineland-II beantwortet werden müssen.

Die Beurteilung des adaptiven Verhaltens fußt in der Studie auf den beschriebenen 4 Hauptdomänen bzw. 11 Unterdomänen. Die Domänen „Kommunikation“, „Alltagsfähigkeiten“ und „Sozialisierung“ können zudem zu einem Composite Score zusammengefasst werden [1]. Die Berechnung eines Composite Scores wird im SAP (Version 2) [12] erwähnt, jedoch liegt keine nähere Spezifikation vor, welche Domänen einfließen sollen. Der errechnete Composite Score wird entsprechend der erreichten Punktzahl in folgende Ausprägungen des adaptiven Verhaltens eingeteilt: niedrig, moderat niedrig, adäquat, moderat hoch, hoch.

- Erhebungszeitpunkte:  
Während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1) und zu Monat 6.
- Auswertung:  
Die Auswertung ist im SAP (Version 2) für die Domänen, Subdomänen sowie der Level des adaptiven Verhaltens in Form von Patienten-Listings vorgesehen. Eine Analysepopulation wurde nicht in den Studienunterlagen spezifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers werden Auswertungen auf Basis der Efficacy-Population vorgelegt. Dazu wurden die relativen Anteile der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, Verschlechterung und keiner Änderung zwischen Screeningphase und Studienmonat 6 deskriptiv dargestellt.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist unzureichend beschrieben und nicht nachvollziehbar. Eine detaillierte Beschreibung zum Aufbau des Instruments, z. B. Anzahl Items oder relevante Subdomänen liegt nicht vor. Der pU legt keine Version des Vineland-II, welcher in der Studie ILLUMINATE-B angewendet wurde, mit den Studienunterlagen vor. Neben dem Instrument ist auch die Anwendung unzureichend beschrieben. Es wird nicht deutlich, wann die Betreuungspersonen das Instrument ausfüllten (während der Visite, zu Hause) und ob jeweils die gleiche Betreuungsperson die Einschätzung zu den unterschiedlichen Erhebungspunkten vornahm. Es existieren unterschiedliche Versionen des Instruments, die entweder selbst durch Eltern/Bezugsperson oder durch Lehrer/Betreuungsperson ausgefüllt werden oder in einem semi-strukturierten Interview mit Eltern/Bezugsperson oder Lehrer/Betreuungsperson ausgefüllt werden [40]. Es ist nicht klar, welche Version des Vineland-II in der Studie ILLUMINATE-B zum Einsatz kam.

Das Instrument besteht aus altersspezifischen Items. Es ist nicht beschrieben, wie damit umgegangen wurde, wenn Patientinnen und Patienten die Altersgrenze im Verlauf der 6-monatigen Studienphase überschreiten. Zudem ist in den Studienunterlagen weder das Scorings des Vineland-II noch die konkrete Berechnung des im SAP erwähnten Composite Scores beschrieben. Basierend auf dem Composite Score erfolgte die Einteilung der Level des adaptiven Verhaltens. Es ist nicht dargestellt, woher diese Einteilung anhand des Composite Scores stammt oder auf welcher Grundlage die Einteilung vorgenommen wurde.

In Modul 4 werden Auswertungen zu relativen Anteilen an Personen mit Verbesserung, Verschlechterung und keiner Änderung zwischen Screeningphase und Monat 6 präsentiert. Ein Responsekriterium, was eine Verbesserung oder Verschlechterung definiert, wurde nicht spezifiziert. Es ist unklar, wie eine Verbesserung, Verschlechterung bzw. keine Änderung operationalisiert wurde.

### Patientenrelevanz

Die Veränderung des adaptiven Verhaltens ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### Validität

Der pU begründet in Modul 4 die Validität basierend auf drei Quellen [16,28,37]. Keine der vorgelegten Quellen bezieht sich auf die im Studienprotokoll eingesetzte Version des Instruments. Gemäß Studienprotokoll wird Version II des Vineland in der Studie ILLUMINATE-B eingesetzt. Die

Publikation von Pepperdine et al. (2017) bezieht sich jedoch auf die psychometrischen Eigenschaften des Vineland-III. Evidenz, dass die psychometrische Güte des Vineland-III auf Vineland-II übertragbar ist, wurde nicht vorgelegt.

Die vom pU vorgelegten Quellen Kenworthy et al. (2010) und Boucher et al. (2015) beschreiben keine Studien, die psychometrische Eigenschaften des vorliegenden Instruments untersuchen.

Aufgrund der mangelnden Beschreibung zur Operationalisierung der Erhebung des adaptiven Verhaltens, wird auf weitere Ausführungen zur Validität des Vineland-II verzichtet.

### 2.3.3 Lebensqualität

#### **PedsQL und PedsQL-ESRD-Modul**

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt „PedsQL-ESRD-Modul“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachgewiesener Validität nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Es wurden in der Studie ILLUMINATE-A bei Personen im Alter von < 18 Jahren (bei Screening) der generische Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) 4.0 und das Modul PedsQL End-Stage Renal Disease (ESRD) 3.0 eingesetzt. Das Instrument PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und das krankheitsspezifische Modul erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung. Für beide Instrumente gibt es Fragebögen zur Selbst- und Fremdeinschätzung für Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren (Alter 5–7, 8–12 oder 13–18 Jahre), und zusätzlich einen Eltern-Proxy-Fragebogen für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren. Laut Studienprotokoll wurde anhand des Alters beim Screening bestimmt, welcher altersspezifische Fragebogen verwendet wird. Im Studienbericht wurde beschrieben, dass die Patientinnen und Patienten ermutigt wurden die Fragebögen selbstständig auszufüllen. Bei Nachfragen unterstützte das Studienzentrum beim Ausfüllen.

Der PedsQL besteht aus vier multidimensionalen Skalen mit insgesamt 23 Items [42]

- Physische Funktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Schulische Funktion

und drei Summenwerten

- Gesamtscore
- Summenwert der physischen Gesundheit
- Summenwert der psychosozialen Gesundheit

Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Der Bezugszeitraum beträgt in Abhängigkeit der Subskala einen Monat oder eine Woche. Fehlen  $\leq 50$  % der Items einer Subskala, so wird der Mittelwert der Items, zu denen Angaben vorliegen, als Imputationswert für die fehlenden Items herangezogen. Fehlen mehr als 50 % der Angaben einer Subskala, so wird die Subskala als „missing“ gewertet [41].

Das PedsQL-ESRD-Modul besteht aus sieben multidimensionalen Skalen mit insgesamt 34 Items (allgemeine Müdigkeit, Probleme in Bezug auf die Nierenkrankheit, Probleme mit der Behandlung, Interaktion mit Familie und Gleichaltrigen, Sorgen, wahrgenommenes körperliches Erscheinungsbild und Kommunikation) [23]. Die Antwortmöglichkeiten und das Auswertungsverfahren stimmen mit dem des PedsQL 4.0 überein. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

- Erhebungszeitpunkte:  
Einmal während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1) und zu Monat 6.
- Auswertung:  
Die relevante Auswertung erfolgte auf Basis aller Personen des FAS, die < 18 Jahre alt waren, für den Datenschnitt 06.11.2019. Die Auswertungen erfolgten laut Studienbericht und Modul 4 für die selbstberichtete Lebensqualität.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des PedsQL ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. In die Studie ILLUMINATE-A wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre eingeschlossen. Unklar bleibt, ob die 6- bis 13-jährigen Kinder den für sie altersspezifischen Fragebogen ausgefüllt haben, da das Instrument nicht vorliegt. Laut Studienprotokoll wurde anhand des Alters beim Screening bestimmt, welcher altersspezifische Fragebogen verwendet wird. In Modul 4 hingegen ist angegeben, dass sowohl der Fragebogen zur Selbsteinschätzung für Jugendliche (13–18 Jahre) als auch der Elternfragebogen für Jugendliche (13–18 Jahre) eingesetzt wurde. Laut Studienbericht und Modul 4 erfolgte eine Auswertung für die selbstberichtete Lebensqualität. Unklar bleibt, wann die Patientinnen /Patienten die Fragebögen zu Monat 6 ausfüllten, ob vor oder nach Gabe der Studienmedikation.

Die Beschreibung der Operationalisierung des PedsQL-ESRD-Moduls weist Lücken auf. In den dazugehörigen Outputs des Studienberichts sowie in Modul 4 erfolgte eine Auswertung nur für einen Gesamtscore und nicht für die einzelnen Skalen. Anhand der vorgelegten Quelle [23] ist nicht ersichtlich, dass für dieses Modul ein Gesamtscore gebildet werden soll. Zudem bestehen dieselben Unklarheiten wie beim PedsQL welcher altersspezifische Fragebogen eingesetzt wurde.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL 4.0 sowie das krankheitsspezifische PedsQL–ESRD-Modul 3.0 wird als patientenrelevant bewertet.

### Validität

Der PedsQL ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt [42]. Seither wurden zahlreiche erkrankungsspezifische Module entwickelt.

Der PedsQL ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen [41]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern



(7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder. Der PedsQL diskriminiert zwischen gesunden Kindern und Kindern mit ESRD [23]. Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit orthopädischen Leiden [41], rheumatischen Erkrankungen [43] sowie neurologischen Leiden (chronischem Kopfschmerz) [20] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit interventioneller Therapie konsistent statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Scores. In zwei Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63–0,71 [20] bzw. 0,72–1,00 [43] als moderat bis hoch zu bewerten ist.

Für das PedsQL-ESRD-Modul wurde auf Grundlage eines Literaturreviews und von Experten-gesprächen ein konzeptionelles Design und anschließend ein semi-strukturiertes offenes Interview entwickelt. Mit 22 Kindern mit ESRD im Alter von 5 bis 18 Jahren und 29 Eltern von Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren mit ESRD wurden Fokusgruppen in einem Kinderkrankenhaus in den USA durchgeführt. Zusätzlich wurden kognitive Interviews mit 5 Kindern (selbstberichtet) und Elternreports in jedem Altersbereich (2–4, 5–7, 8–12, 13–18 Jahre) mit anschließenden Pretests durchgeführt [23]. Die Validität des PedsQL und PedsQL-ESRD-Moduls wurde in 193 Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren mit ESRD und 190 Eltern von Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren mit ESRD an 4 pädiatrischen Nephrologie-Zentren in den USA untersucht. Die Stichprobe umfasste Kinder, die eine Hämodialyse ( $n = 30$ ; 14,4 %) oder eine Peritonealdialyse ( $n = 45$ ; 21,6 %) erhielten und solche mit einer funktionierenden Nierentransplantation ( $n = 127$ ; 61,1 %). Der Anteil an fehlenden Werten lag für alle Skalen bei den Selbstreports der Kinder und den Elternreports für das PedsQL-ESRD-Modul bei 0,55 % und 0,97 %. Die interne Konsistenz für die 6 PedsQL-Skalen und die 7 PedsQL-ESRD-Skalen war sowohl für die Elternreports als auch für die Selbstreports der Kinder akzeptabel (Cronbachs alpha zwischen 0,7 und 0,9), mit Ausnahme für eine elternberichtete Skala (Probleme mit der Behandlung: Cronbachs alpha = 0,61) und drei kinderberichteten Skalen (Cronbachs alpha = 0,39, 0,64 und 0,57 für Probleme mit der Behandlung, Probleme in Bezug auf die Nierenkrankheit und wahrgenommenes körperliches Erscheinungsbild) des ESRD-Moduls. Der Gesamtscore des PedsQL korrelierte moderat mit den Skalen des ESRD-Modul (Pearson's Korrelationskoeffizienten: 0,42–0,64 für die Kinderreports und 0,45–0,71 für die Elternreports). Eine konfirmatorische Faktoranalyse bestätigte die 7 Faktoren des ESRD-Moduls [23]. Ein Gesamtscore für das ESRD-Modul wurde in der Validierungsstudie nicht untersucht. Die Autorengruppe der Studie weist darauf hin, dass aufgrund der geringen Reliabilität einzelner Skalen des PedsQL-ESRD-Moduls die psychometrischen Eigenschaften in weiteren Validierungsstudien untersucht werden sollten [23].

Für das PedsQL-ESRD-Modul liegen keine Untersuchungen in der Patientenpopulation mit PH1 vor. Es ist unklar, ob eine Übertragung der psychometrischen Güte von Personen mit ESRD, die eine Dialyse oder Nierentransplantation erhielten, auf Personen mit PH1 vorgenommen werden kann. In der Studie ILLUMINATE-A sind Patientinnen und Patienten mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion eingeschlossen, die noch keine Nierentransplantation erhalten haben. Zudem wurden keine Untersuchungen zu Test-Retest-Reliabilität und Änderungssensitivität vorgelegt. Zusätzlich zu fehlenden Untersuchungen zu diesen psychometrischen Eigenschaften ist insbesondere ausschlaggebend, dass in der Studie ILLUMINATE-A ausschließlich ein Gesamtscore für das Modul gebildet wurde, dessen Bildung gemäß vorliegender Literatur nicht vorgesehen ist und für den keinerlei Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften vorliegen, sowie, dass die Entwicklung und Untersuchung des Moduls für bzw. an Personen mit im Vergleich zur vorliegenden

Studienpopulation stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion erfolgte. Insgesamt kann daher auf Basis der vorliegenden Informationen nicht darauf geschlossen werden, dass durch die Anwendung des PedsQL-ESRD-Modul in der Studie ILLUMINATE-A valide Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Kinder möglich sind.

### **KDQOL-36**

Der Endpunkt „KDQOL-36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In der Studie ILLUMINATE-A wurde bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren (bei Screening) der Kidney Disease Quality of Life – 36 items (KDQOL-36™) v.1.0 eingesetzt. Der KDQOL-36 wurde entwickelt, um die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankungen oder Dialyse zu erfassen. Der KDQOL-36 ist eine verkürzte Version des KDQOL-SF (Kidney Disease Quality of Life – Short Form), der wiederum eine verkürzte Version des 134 Fragen umfassenden Fragebogens KDQOL ist [24,25,36].

Der KDQOL-36 setzt sich zusammen aus 24 krankheitsspezifischen Fragen zu Nierenerkrankungen und dem generischen Short Form 12 (SF-12). Der krankheitsspezifische Teil des Fragebogens umfasst die drei Domänen des KDQOL-SF:

- Symptome und Probleme (12 Fragen)
- Krankheitslast der Nierenerkrankung (4 Fragen)
- Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (8 Fragen)

Der krankheitsspezifische Teil des KDQOL-36 umfasst damit weniger Domänen als der KDQOL-SF, der ursprünglich 8 Domänen umfasst [24]. Die Fragen des KDQOL-36 beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Die Items werden mithilfe einer 5- bis 6-Punkte-Likert-Skala sowie Ja-/Nein-Optionen abgefragt. Die Antworten aller Items werden in Scores überführt, die einen Wert von 0 bis 100 einnehmen. Pro Domäne des KDQOL-36 werden Summenscores gebildet, wobei ein höherer Wert jeweils für eine bessere Lebensqualität steht. Es gibt keinen globalen Score für das Instrument.

Der SF-12 dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er ist eine Kurzform des SF-36 und beinhaltet damit nur 12 der 36 Items, umspannt aber trotzdem (mit jeweils einem oder zwei Einzelitems) das komplette Feld der 8 Subskalen und der beiden Domänen „Physical Health“ und „Mental Health“ [45].

Der SF-12 besteht aus den folgenden Domänen:

- Physische Domäne (Physical Component Summary (PCS))
  - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item)
  - Physische Funktionsfähigkeit (2 Items)
  - Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
  - Körperliche Schmerzen (1 Item)
  - Vitalität (1 Item)
- Psychische Domäne (Mental Component Summary (MCS))
  - Mentale Gesundheit (2 Items)
  - Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
  - Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item)



Wie auch beim SF-36 existiert eine zweite Version des SF-12, in der im Unterschied zu Version 1 bei allen Fragen 3- bis 5-Punkt-Likert-Skalen vorgegeben sind.

Es existieren zwei Möglichkeiten die Ergebnisse des SF-12 darzustellen:

- Als normbasierte T-Scores, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.
- Als Summenwerte für physische Gesundheit (PCS) und psychische Gesundheit (MCS). PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet. Im Gegensatz zu den T-Scores sind die Werte jedoch nicht auf eine Referenzpopulation normiert.

Laut Modul 4 wurden die normbasierten PCS- und MCS-Scores dargestellt.

- Erhebungszeitpunkte:  
Einmal während der Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1) und zu Monat 6.
- Auswertung:  
Die relevante Auswertung erfolgte auf Basis des FAS für den Datenschnitt 06.11.2019.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, welche Version des SF-12 (Version 1 oder 2) verwendet wurde, da hierzu Angaben fehlen.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels KDQOL-36 v.1.0 wird als patientenrelevant bewertet.

#### Validität

Die 98 krankheitsspezifischen Fragen des KDQOL wurden anhand von Fokusgruppeninterviews unter Einbezug von insgesamt 13 dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankungen sowie einer Literaturrecherche und Fokusgruppeninterviews mit medizinischen Fachkräften entwickelt [25]. Die 98 krankheitsspezifischen Fragen wurden für den KDQOL-SF mittels statistischer Verfahren auf 43 bzw. 44 (je nach Version) reduziert [24]. Aus den 11 krankheitsspezifischen Domänen des KDQOL-SF wurden 3 Domänen für den verkürzten KDQOL-36 ausgewählt. Für den SF-12 wurden die 36 Fragen des SF-36 mittels statistischer Verfahren auf 12 reduziert.

In einer Validierungsstudie an über 70.000 Dialyse-Patientinnen und -Patienten in den USA zeigte sich eine gute interne Konsistenz der krankheitsspezifischen Domänen des KDQOL-36 mit Cronbachs alpha zwischen 0,8 und 0,9 [36]. Zudem korrelierten die krankheitsspezifischen Domänen signifikant mit den Summenscores MCS und PCS des SF-12 [36]. In 45 Dialysepatientinnen und -patienten in Südindien lag die Test-Retest-Reliabilität aller Domänen (sowohl krankheitsspezifisch als auch generisch) bei Werten > 0,8 [32]. Die drei krankheitsspezifischen Domänen des KDQOL-36 wurden auch im Rahmen von Validierungsstudien des KDQOL-SF bewertet [14,24,29]. Auch hier zeigte sich eine gute Reliabilität und adäquate Validität der drei krankheitsspezifischen Domänen „Symptome und Probleme“, „Krankheitslast der Nierenerkrankung“ und „Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben“ [14,29]. Untersuchungen der PCS und MCS des SF-12

an 232 US-amerikanischen und 187 britischen Personen der Allgemeinbevölkerung zeigte vergleichbare Werte und eine gute Test-Retest-Reliabilität [45]. In einer Studie an 144 iranischen Patientinnen und Patienten mit Hämodialyse zeigte sich eine gute interne Konsistenz für die Summenscores PCS und MCS (0,89 bzw. 0,90) [35]. Weiterhin konnte in der Studie gezeigt werden, dass der SF-12 zwischen unterschiedlichen Patientengruppen unterscheiden kann. Höheres Alter sowie Dauer der Dialyse waren demnach unter anderem statistisch signifikant häufiger mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert [35]. In einer Validierungsstudie an 450 taiwanesischen Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankungen zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der krankheitsspezifischen Domänen sowie des PCS und MCS mit der Frage nach der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Gesundheitszustand aus dem Fragebogen WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life – Brief) [18].

In der niederländischen Validierungsstudie wurde die Änderungssensitivität des KDQOL-SF inklusive der krankheitsspezifischen Domänen anhand von Veränderungen der residualen glomerulären Filtrationsrate (rGFR) sowie Änderungen des Serumalbumin-Wertes erfasst [29]. Die mittlere Veränderung des rGFR korrelierte statistisch signifikant aber nur im geringen Ausmaß mit Veränderungen in den krankheitsspezifischen Skalen Symptome/Probleme (0,17), Belastung durch die Nierenerkrankung (0,20), soziale Interaktion (0,16) und Schlaf (0,14). Untersuchungen der Änderungssensitivität anhand von relevanten Endpunkten wurden nicht vorgelegt. Es liegen keine Informationen zur Änderungssensitivität für den SF-12 vor.

Untersuchungen in der Patientenpopulation mit PH1 liegen nicht vor. Es ist unklar, ob eine Übertragung der psychometrischen Güte von Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtigen Nierenerkrankungen auf Patientinnen und Patienten mit PH1 vorgenommen werden kann. In der Studie ILLUMINATE-A sind Patientinnen und Patienten mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion eingeschlossen. Insgesamt werden die Ergebnisse des Endpunkts trotz der aufgeführten Limitation für die Nutzenbewertung herangezogen.

## 2.3.4 Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B war ein unerwünschtes Ereignis (UE) als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert. Dabei musste nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang mit der verabreichten Behandlung bestehen.

Nierensteinereignisse wurden separat als Wirksamkeitsendpunkt erfasst (siehe 2.3.2 Morbidität). Sofern jedoch ein UE während eines Nierensteinereignisses auftrat, wurde dies als UE erfasst.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse erfasst, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts führten,
- zu anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Beeinträchtigung führten,
- angeborene Anomalien oder Geburtsfehler waren,

- wichtige medizinische Ereignisse umfassten, die Studienteilnehmende auf andere Weise gefährdeten und ein Eingreifen erforderten, um eines der obigen aufgeführten Ereignisse zu verhindern (z. B. Ereignisse wie allergischer Bronchospasmus, der eine Notfallbehandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause erforderte, Blutdyskrasien, Krämpfe oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit).

UE wurden zudem in die folgenden Kategorien nach Schweregrad eingestuft:

- Mild: asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; kein Eingreifen erforderlich.
- Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention erforderlich; Einschränkung altersgerechter Alltagsaktivitäten (z. B. Essenszubereitung, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Geldverwaltung).
- Schwer: schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben (d. h. Baden, An- und Auskleiden, selbstständiges Essen, Benutzung der Toilette, Einnahme von Medikamenten, nicht bettlägerig); ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich; ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE.

In beiden Studien wurden im Studienprotokoll die folgenden UE von klinischem Interesse festgelegt:

- Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte > 3-fach ULN.
- Schwere oder schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle mit Recall-Phänomen (Reaktion an der Stelle einer früheren Injektion bei nachfolgenden Injektionen) oder Reaktionen an der Injektionsstelle, die zu einer vorübergehenden oder einem dauerhaften Abbruch des Studienmedikaments führten.

UE wurden nach Systemorganklasse und Preferred Term des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifiziert. UE wurden ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Studientag 1) über die gesamte Studiendauer aufgezeichnet. SUE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und über die gesamte Studiendauer erhoben. Für jedes UE wurden Zeitpunkt und Datum des Beginns, Beschreibung des Ereignisses, Schweregrad, Beziehung zum Prüfpräparat, eingeleitete Maßnahmen und Ergebnis (einschließlich Zeitpunkt und Datum bei Abklingen) notiert. In beiden Studien wurden Patienten / Patientinnen und ihre Betreuungsperson nach medizinisch relevanten Veränderungen in der Gesundheit seit der letzten Visite befragt. Zusätzlich zu den Angaben der Patientinnen / Patienten wurden UE aus klinischen Laborparametern, körperlichen Untersuchungen und Veränderungen im EKG dokumentiert. In der Studie ILLUMINATE-A wurden Personen, die die Studienmedikation vor Beendigung der Studienvisite zu Monat 6 abbrachen, gebeten, Visiten für Sicherheits-Follow-up einmal alle 3 Monate durchzuführen.

Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) überwachte die Sicherheit über den Zeitraum der Studie.

- Erhebungszeitpunkte:  
In beiden Studien kontinuierlich über die gesamte Studiendauer.
- Auswertung:  
Studie ILLUMINATE-A auf Basis der Sicherheitspopulation für den Datenschnitt 06.11.2019.  
Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Sicherheitspopulation für den Datenschnitt 30.06.2020.

### Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar dargestellt. In beiden Studien liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer von UE nach Abbruch der Studienmedikation vor. Da nur eine Person in der Studie ILLUMINATE-A und keine Person in der Studie ILLUMINATE-B die Studie abbrach, hat dies keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

## 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ILLUMINATE-A findet sich in Tabelle 9 und für die Studie ILLUMINATE-B in Tabelle 10.

*Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ILLUMINATE-A*

| Studienvisite   | Screening         | BL       | W2             | M1             | M2             | M3             | M4              | M5              | M6              |
|---|-------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Studientag</b>   | <b>-60 bis -1</b> | <b>1</b> | <b>15 (±3)</b> | <b>29 (±4)</b> | <b>57 (±4)</b> | <b>85 (±4)</b> | <b>113 (±4)</b> | <b>141 (±4)</b> | <b>169 (±7)</b> |
| Todesfälle  | kontinuierlich    |          |                |                |                |                |                 |                 |                 |
| Oxalatkonzentration im 24h-Urin Triplikate <sup>1)</sup>  | x                 |          |                |                |                |                |                 |                 | x               |
| Oxalatkonzentration im 24h-Urin Einzelprobe <sup>1)</sup> |                   |          |                | x              | x              | x              | x               | x               |                 |
| Nierensteinereignisse <sup>1)</sup>                       | kontinuierlich    |          |                |                |                |                |                 |                 |                 |
| EQ-5D-VAS   | x                 |          |                |                |                |                |                 |                 | x               |
| PedsQL  | x                 |          |                |                |                |                |                 |                 | x               |
| KDQOL-36  | x                 |          |                |                |                |                |                 |                 | x               |
| Unerwünschte Ereignisse                                   | kontinuierlich    |          |                |                |                |                |                 |                 |                 |

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt (siehe Kapitel Morbidität).

Abkürzungen: BL: Baseline; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; M: Monat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; W: Woche.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ILLUMINATE-B

| Studienvisite (Woche)                       | Screening       | Primäre Behandlungsphase |         |          |          |          |           |           |           |
|---|-----------------|--------------------------|---------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
|   |                 | BL                       | W2      | M1       | M2       | M3       | M4        | M5        | M6        |
| Studientag                                  | -60 bis -1      | 1                        | 15 (±3) | 29 (±14) | 57 (±14) | 85 (±14) | 113 (±14) | 141 (±14) | 169 (±14) |
| Todesfälle                                  | kontinuierlich  |                          |         |          |          |          |           |           |           |
| Oxalatkonzentration im Urin <sup>1)2)</sup> | x <sup>3)</sup> |                          |         | x        | x        | x        | x         | x         | x         |
| Nierensteinereignisse <sup>1)</sup>         | kontinuierlich  |                          |         |          |          |          |           |           |           |
| Anthropometrie <sup>4)</sup>                | x               | x                        |         | x        | x        | x        | x         | x         | x         |
| Unerwünschte Ereignisse                     | kontinuierlich  |                          |         |          |          |          |           |           |           |

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt (siehe Kapitel Morbidität).

<sup>2)</sup> Operationalisiert als Oxalat-Kreatinin-Quotient gemessen in Spontanurinproben (Triplikaten).

<sup>3)</sup> Laut SAP wurden in den 7 Tagen vor Gabe von Lumasiran drei Spontanurinproben abgegeben, deren Mittelwert den Baselinewert darstellt. In den Ergebnisdarstellungen wird ersichtlich, dass Baseline als Mittelwert aus allen Erhebungen, die vor der ersten Gabe Lumasiran erhoben wurden, definiert ist.

<sup>4)</sup> Endpunkt: „Veränderung des Wachstums“ gemessen mittels Körperlänge bzw. Liegelänge je nach Alter und Fähigkeit der Studienteilnehmenden und Körpergewicht.

Abkürzungen: BL: Baseline; M: Monat; SAP: Statistischer Analyseplan; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

### ILLUMINATE-A

In der Studie ILLUMINATE-A wurde die Überlegenheit von Lumasiran gegenüber Placebo im randomisierten, doppelblinden Studiendesign getestet. Die Fallzahlplanung beruhte auf Überlegungen zum Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration, korrigiert für BSA, im 24h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline“.

Der SAP (Version 1.0) ist auf den 26. Februar 2019 datiert und basiert auf dem Amendment 1 des Studienprotokolls (23. Juli 2018). Der SAP ist vor dem Datenschnitt am 6. November 2019 finalisiert und somit vor Kenntnis der unverblindeten Ergebnisse erstellt worden.

Nachfolgend sind relevante Änderungen des SAP beschrieben, die vom Studienprotokoll abweichen:

- Um die langfristige Wirkung von Lumasiran zu untersuchen, wurden als Reaktion auf eine Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) folgende sekundären Endpunkte definiert:
  - Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin, korrigiert für BSA, über Monat 6 hinaus
  - Prozentanteil der Zeit, in der die Oxalatkonzentration im 24h-Urin  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  ist
- Entfernung von Monat 1 und 2 aus dem im SAP spezifizierten Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM). Als Begründung wurde angegeben, dass die Werte im Lumasiran-Arm zu Monat 1 und 2 nicht auf einem konstanten Level sein werden.
- Definition der Per-Protokoll-Population wurde aktualisiert, um nach randomisierten Behandlungsarmen zu analysieren (anstelle nach erhaltener Behandlung). Als Begründung wird angegeben, dass Patientinnen und Patienten mit einer falschen Dosierung als größere Verletzung klassifiziert und von der Per-Protokoll-Population ausgeschlossen werden; die

Analyse nach randomisierten Behandlungsarmen oder tatsächlich erhaltener Behandlung wird sich dann nicht unterscheiden.

### Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden in der Studie ILLUMINATE-A festgelegt, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind:

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer beliebigen Dosis der Studienmedikation; Patientendaten wurden nach Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden (n = 39).
- Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten mit einer beliebigen Dosis der Studienmedikation; Patientendaten wurden nach erhaltener Behandlung ausgewertet (n = 39).

### Statistische Analysen

Statistische Tests wurden zweiseitig auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  und mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) durchgeführt.

Der primäre Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin“ wurde mithilfe eines Restricted Maximum Likelihood (REML) basierten MMRM berechnet. Dabei entsprach die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin, korrigiert für BSA, im Vergleich zu Baseline der Outcomevariable, die Studienvisiten (Monat 3, 4, 5 und 6) und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) dienten als feste Effekte, die Baseline Oxalatkonzentration im 24h-Urin, korrigiert für BSA, als kontinuierliche feste Kovariate, und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte. Die Effektschätzer in der Analyse entsprechen der prozentualen Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin zwischen Baseline und dem Mittelwert der Erhebungen der Monate 3 bis 6 unter der Annahme, dass der Behandlungseffekt sich in diesem Zeitraum auf ein konstantes Level eingestellt haben würde. Darüber hinaus sind deskriptive Analysen der prozentualen Veränderung der Oxalatkonzentration zwischen Baseline und den jeweiligen Studienvisiten bis einschließlich Monat 6 geplant.

Laut SAP war die Veränderung in der EQ-5D-VAS zwischen Baseline und Monat 6 mittels ANCOVA (Analysis of Covariance) mit Behandlungsarm (Lumasiran oder Placebo), Alter bei Screening und Baseline-VAS als Kovariaten geplant. Eine Auswertung der mittleren Veränderung für jeden Behandlungsarm und der Gruppenunterschied der mittleren Veränderung zu Monat 6 zwischen den Studienarmen war geplant. In Modul 4 legt der pU die Veränderung von Baseline zu Monat 6 in der VAS mittels MMRM sowie zur Einschätzung der klinischen Relevanz Analysen zum Hedges' g vor. Responderanalysen mit klinischen Relevanzschwellen waren nicht geplant und wurden nicht vorgelegt.

Der Endpunkt „Nierensteinereignisse“ wurde deskriptiv ausgewertet. Es werden die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit Nierensteinereignissen, Anzahl an neu aufgetretenen Nierensteinen (Anzahl Ereignisse) und Rate der neu aufgetretenen Nierensteine zwischen Baseline und den jeweiligen Erhebungszeitpunkten berechnet. Die Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl der Gesamt Personentage unter Risiko des entsprechenden Beobachtungszeitraums.

Die Endpunkte „PedsQL“ und „KDQOL-36“ wurden deskriptiv ausgewertet. Zusätzlich legt der pU in Modul 4 Analysen zum Gruppenunterschied der mittleren Veränderungen von Baseline zu Monat 6 zwischen den Studienarmen mittels MMRM vor, bei dem der korrespondierende Wert zu



Baseline als kontinuierliche feste Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als feste Effekte sowie die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind, sowie zur Einschätzung der klinischen Relevanz Analysen zum Hedges' g. Responderanalysen mit klinischen Relevanzschwellen waren nicht geplant und wurden nicht vorgelegt.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde deskriptiv ausgewertet. In Modul 4 stellt der pU für die Sicherheitsendpunkte Relative Risiken (RR) und die dazugehörigen p-Werte, die mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet wurden, dar.

#### Fehlende Werte

Es werden keine Imputationen für vollständig fehlende Werte vorgenommen. Fehlen Datumsangaben vollständig oder teils, so werden für das Auftreten von UE keine Ersetzungen vorgenommen. Für Medikationen und Nierensteinereignisse wurden Regeln zum Ersetzen der Datumsangaben formuliert.

#### **ILLUMINATE-B**

Der SAP wurde am 20. Mai 2019 für die Studie ILLUMINATE-B finalisiert. Seitdem und bis zum Datenschnitt am 20. Juni 2020 erfolgte ein Amendment am 12. November 2019. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen im Amendment des SAP vorgenommen. Die folgenden Ausführungen basieren auf dem SAP (Version 2.0), datiert auf den 12. November 2019.

#### Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden in der Studie ILLUMINATE-B festgelegt, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind:

- Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die Lumasiran erhalten haben (n = 18).
- Efficacy Analysis Set: Alle Patientinnen und Patienten, die Lumasiran erhalten haben und mindestens eine valide Spontanurinprobe zu Baseline und in Studienmonat 3 bis 6 abgegeben haben (n = 18).

#### Statistische Analysen

Der primäre Endpunkt „Veränderung der Oxalatkonzentration im Urin“ wurde berechnet als prozentuale Veränderung der Oxalat-Kreatinin-Quotienten zwischen Baseline (dreimalige Messung innerhalb von 7 Tagen vor erster Dosis Lumasiran) und dem Durchschnitt des Oxalat-Kreatinin-Quotienten zwischen Monat 3 und 6. Hierzu wurde das Efficacy Analysis Set herangezogen. Als Baselinewert wird der Mittelwert der drei Spontanurinproben verwendet. Die Auswertung der Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten erfolgt mittels MMRM, in denen die Visiten und der Oxalat-Kreatinin-Quotient zu Baseline als feste Effekte berücksichtigt werden. Die Patientinnen und Patienten werden im Modell als zufällige Faktoren berücksichtigt. Es wird die mittlere Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten zwischen Baseline und Monat 3 bis 6 geschätzt. Darüber hinaus sind deskriptive Analysen der Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten zwischen Baseline und den jeweiligen Studienvisiten bis einschließlich Monat 6 geplant.

Der Endpunkt „Nierensteinereignisse“ wird deskriptiv ausgewertet. Es werden die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit Nierensteinereignissen, Anzahl an neuauftretenden Nierensteinen (Anzahl Ereignisse) und Rate der neuauftretenden Nierensteine zwischen Baseline und den jeweiligen Erhebungszeitpunkten berechnet. Der Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ wird deskriptiv ausgewertet. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird ebenfalls deskriptiv in der Sicherheitspopulation ausgewertet.

### Analysezeitpunkt

Die primäre Interimsanalyse war vorgesehen, wenn die ersten 16 Patientinnen und Patienten Monat 6 der Studie durchlaufen oder die Behandlung mit Lumasiran vorher abgebrochen haben.

Angaben zu finalen Analysen liegen im SAP nicht vor.

### Fehlende Werte

Es werden keine Imputationen für vollständig fehlende Werte vorgenommen. Fehlen Datumsangaben vollständig oder teils, so werden für das Auftreten von UE keine Ersetzungen vorgenommen. Für Medikationen und Nierensteinereignisse wurden Regeln zum Ersetzen der Datumsangaben formuliert.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie ILLUMINATE-A

| Studie       | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung Patientin/Patient | Verblindung Behandlerin/Behandler | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|--------------|---|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| ILLUMINATE-A | Unklar <sup>1)2)3)</sup>                      | Ja <sup>4)</sup>                | Ja <sup>5)</sup>              | Ja <sup>5)</sup>                  | Nein  | Nein <sup>6)</sup>                                       | Niedrig                               |

<sup>1)</sup> Randomisierungsmethode nicht benannt.

<sup>2)</sup> Randomisierung erfolgte stratifiziert für die mittlere Oxalatkonzentration der ersten zwei validen Erhebungen von 24h-Urinproben in der Screeningphase ( $> 1,70$  vs.  $\leq 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>3)</sup> Während der Screeningphase wurde zunächst ein klinischer Assay (Mayo Clinic Laboratories) zur Messung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin und zur Stratifizierung der Patientinnen und Patienten verwendet. Nach der fünften Testperson wurde ein validierter PD-Assay (QPS Holdings LLC) zur Messung der Oxalatkonzentration und zur Stratifizierung verwendet. Die Oxalatkonzentration im 24h-Urin der ersten fünf Patientinnen und Patienten wurden daraufhin auch mit dem validierten Assay (QPS Holdings LLC) bestimmt. Drei Personen (n = 1 im Placebo-Arm und n = 2 im Lumasiran-Arm), die in die Kategorie mit einer geringeren Oxalatkonzentration ( $\leq 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) stratifiziert wurden, wären mit dem validierten Assay in die Kategorie mit einer höheren Oxalatkonzentration ( $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) stratifiziert worden. Da die Stratifizierungsdiskrepanz relativ ausgeglichen ist zwischen den Behandlungsgruppen wird davon ausgegangen, dass es keinen verzerrenden Effekt hat.

<sup>4)</sup> Zuteilung der Studienteilnehmenden auf die Studienarme erfolgte über ein IRS.

<sup>5)</sup> Patientinnen und Patienten und deren Betreuungsperson sowie das Prüfpersonal (mit Ausnahme von einigen pharmazeutischen Mitarbeitern an den jeweiligen Studienzentren) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis die letzte Patientin / der letzte Patient die Untersuchungen zu Studienvisite Monat 9 beendet hatte, verblindet. Das Sponsor-Personal, welches die direkte Überwachung der Durchführung und das Management der Studie innehatte, blieb bis Ende der 6-monatigen Behandlungsphase verblindet. Die Studienmedikamente waren in Verpackung, Verabreichungsmenge und Verabreichungszeitpunkten identisch.

<sup>6)</sup> Es traten bei 4 Testpersonen insgesamt 5 wesentliche Protokollverletzungen auf. Es bleibt unklar, in welchem Arm diese stattfanden.

Abkürzungen: IRS: Interactive Response Systems, PD: Pharmokodynamik; UE: Unerwünschtes Ereignis.



Das Verzerrungspotential für die Studie ILLUMINATE-A auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 11); das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte der Studie wird in Tabelle 12 dargestellt.

*Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ILLUMINATE-A*

| Endpunkt                        | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|---------------------------------|---------------------|-------------|---|--|----------------------|
| Anzahl an Todesfällen           | Ja <sup>1)</sup>    | Ja          | Nein  | Nein   | Niedrig              |
| Oxalatkonzentration im 24h-Urin | Ja <sup>1)</sup>    | Ja          | Nein  | Nein <sup>2)</sup>                                       | Niedrig              |
| Nierensteinereignisse           | Ja <sup>1)</sup>    | Ja          | Nein  | Nein   | Niedrig              |
| EQ-5D-VAS                       | Ja <sup>1)</sup>    | Ja          | Unklar <sup>3)</sup>                              | Unklar <sup>4)5)6)</sup>                                 | Unklar               |
| PedsQL                          | Ja <sup>1)</sup>    | Ja          | Nein  | Unklar <sup>4)5)7)</sup>                                 | Unklar               |
| KDQOL-36                        | Ja <sup>1)</sup>    | Ja          | Nein  | Unklar <sup>4)5)8)</sup>                                 | Unklar               |
| Unerwünschte Ereignisse         | Ja <sup>1)</sup>    | Ja          | Nein  | Unklar <sup>9)</sup>                                     | Niedrig              |

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten und deren Betreuungsperson sowie das Prüfpersonal (mit Ausnahme von einigen pharmazeutischen Mitarbeitern an den jeweiligen Studienzentren) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis die letzte Patientin / der letzte Patient die Untersuchungen zu Studienvisite Monat 9 beendet hatte, verblindet. Das Sponsor-Personal, welches die direkte Überwachung der Durchführung und des Managements der Studie innehatte, blieb bis Ende der 6-monatigen Behandlungsphase verblindet. Die Studienmedikamente waren in Verpackung, Verabreichungsmenge und Verabreichungszeitpunkten identisch.

<sup>2)</sup> Fehlende Werte der Oxalatkonzentration im 24h-Urin bei 4 Personen zwischen Monat 3 und Monat 6 und bei 1 Person zu Monat 6.

<sup>3)</sup> Im SAP war a priori eine ANCOVA geplant zur Berechnung von Mittelwertdifferenzen, in Modul 4 werden Ergebnisse eines MMRM dargestellt und keine Gründe für eine abweichende Auswertung berichtet.

<sup>4)</sup> Es fehlen Angaben zum Stratifizierungsfaktor im Modell. Es bleibt unklar, warum der Stratifizierungsfaktor nicht berücksichtigt wurde. Daher werden in der Nutzenbewertung für den PedsQL und KDQOL-36 nur die deskriptiven Auswertungen dargestellt.

<sup>5)</sup> Das Studienpersonal konnte beim Ausfüllen helfen. Dies ist nicht im Protokoll festgelegt, sondern im Studienbericht beschrieben. Es ist unklar, ob in allen Zentren die gleiche Hilfe angeboten und gewährleistet wurde.

<sup>6)</sup> Es ist unklar, ob bei unter 7-Jährigen die Kinder selbstständig die EQ-5D-VAS ausfüllten oder die Proxyversion der Eltern verwendet wurde.

<sup>7)</sup> Der PedsQL wurde nur von Personen ausgefüllt, die zum Zeitpunkt des Screenings < 18 Jahre alt waren. Das Alter war kein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird trotzdem von einem geringen Einfluss auf das gesamte Verzerrungspotential des Endpunkts ausgegangen.

<sup>8)</sup> Der KDQOL-36 wurde nur von Personen ausgefüllt, die zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 18 Jahre alt waren. Das Alter war kein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird trotzdem von einem geringen Einfluss auf das gesamte Verzerrungspotential des Endpunkts ausgegangen.

<sup>9)</sup> Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors bei der Berechnung des RR, daher erfolgt die Darstellung der RR nur ergänzend im Anhang der Nutzenbewertung.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan.

Da es sich bei der Studie ILLUMINATE-B um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

##### ILLUMINATE-A

In die Studie ILLUMINATE-A wurden insgesamt 39 Studienteilnehmende randomisiert. Dabei wurden 26 Personen dem Interventionsarm und 13 Personen dem Kontrollarm zugeordnet (Tabelle 13). Diese Personen bilden sowohl das FAS als auch die Sicherheitspopulation. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (06.11.2019) hatten bis auf eine Person im Lumasiran-Arm alle Studienteilnehmenden die 6-monatige kontrollierte Behandlungsphase abgeschlossen. Eine Person aus dem Lumasiran-Arm brach die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE ab, aber vollendete die Behandlungsphase. Eine Person brach die Studie vorzeitig ab, da die Eltern / Betreuungsperson die Studienteilnahme beendeten. Die Person hatte eine Nadelphobie und eine Blutentnahme nach der ersten Dosierung war nicht möglich, sodass sie keine weitere Dosis erhielt und zu Monat 3 aus der Studie ausschied. Es konnte keine Angabe zur medianen Beobachtungsdauer identifiziert werden. Da in der Studie ILLUMINATE-A während der kontrollierten Behandlungsperiode nur ein Studienabbruch festgestellt wurde, wird davon ausgegangen, dass die mediane Behandlungsdauer der medianen Beobachtungszeit entspricht.

*Tabelle 13: Allgemeine Angaben zu Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019*

| Studie ILLUMINATE-A   | Lumasiran      | Placebo        |
|---|----------------|----------------|
| Randomisierte Patientinnen und Patienten <sup>1)</sup> , n (%)                              | 26 (100)       | 13 (100)       |
| Sicherheitspopulation, n (%)  | 26 (100)       | 13 (100)       |
| Studienphasen, n (%)  |                |                |
| Behandlungsphase (Monat 6) abgeschlossen  | 25 (96,2)      | 13 (100)       |
| Übergang in 3-monatige einfach verblindete einarmige Extensionsphase <sup>2)</sup>          | 24 (92,3)      | 13 (100)       |
| Übergang in bis zu 51-monatige einarmige Extensionsphase <sup>3)</sup>                      | 1 (3,8)        | 1 (7,7)        |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, 6-monatige doppelblinde Behandlungsphase, n (%) |                |                |
| Aufgrund von UE   | 1 (3,8)        | 0              |
| Tod   | 0              | 0              |
| Lost to Follow-up   | 0              | 0              |
| Entscheidung des ärztlichen Personals   | 0              | 0              |
| Schwangerschaft   | 0              | 0              |
| Protokollverletzung   | 0              | 0              |
| Studie vom Sponsor beendet  | 0              | 0              |
| Nichteinhaltung der Studienmedikation   | 0              | 0              |
| Nierensteinereignis   | 0              | 0              |
| Andere  | 1 (3,8)        | 0              |
| Mediane Behandlungsdauer während Behandlungsphase in Monaten <sup>4)</sup> (min; max)       | 5,6 (2,8; 5,9) | 5,6 (5,3; 5,8) |
| Mediane Beobachtungsdauer während Behandlungsphase in Monaten (min; max)                    | k. A.          | k. A.          |

<sup>1)</sup> Alle randomisierten Personen erfüllten die Bedingungen des FAS, sodass das FAS der ITT-Population entspricht.

<sup>2)</sup> In der 3-monatigen einfach verblindeten einarmigen Extensionsphase erhielt die Interventionsgruppe 3,0 mg/kg Lumasiran (einmal alle 3 Monate) und die Placebo-Kontrolle einmal monatlich 3,0 mg/kg Lumasiran für 3 Monate.

<sup>3)</sup> In der einarmigen Extensionsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten Lumasiran.

<sup>4)</sup> Behandlungsdauer in Monaten = Behandlungsdauer (Tage) / 30,44.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

In Tabelle 14 sind wesentliche Charakteristika der Studienpopulation der Studie ILLUMINATE-A dargestellt. Gemäß der für die Studie formulierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden Personen ( $\geq 6$  Jahre) mit  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> eingeschlossen. Studienteilnehmende im Lumasiran-Arm waren im Mittel 18,7 Jahre alt, Studienteilnehmende im Placebo-Arm im Mittel 17,0 Jahre. Im Lumasiran-Arm war die älteste Person 47,0 Jahre alt, im Placebo-Arm 60,0 Jahre alt. Die größte Altersgruppe bildeten die 18- bis 65-Jährigen im Lumasiran-Arm und die 6- bis 12-Jährigen im Placebo-Arm. In beiden Studienarmen waren mehr männliche Studienteilnehmende. Die Oxalatkonzentration im 24h-Urin war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Die Mehrheit der Studienteilnehmenden wies eine gut erhaltene Nierenfunktion gemessen anhand der  $eGFR$ -CKD-Stadien auf ( $> 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Bei 11 Personen im Interventionsarm (42,3 %) und 4 Personen im Kontrollarm (30,8 %) traten Nierensteine in den 12 Monaten vor Studieneinschluss auf. Im Lumasiran-Arm nahmen 50 % und im Placebo-Arm 69,2 % Pyridoxin (Vitamin B6) zu Baseline ein.

*Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation ILLUMINATE-A zu Baseline – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019*

| <b>Studie ILLUMINATE-A</b>  | <b>Lumasiran<br/>N = 26</b>                 | <b>Placebo<br/>N = 13</b>                 |
|---|---|---|
| <i>Alter (Jahre)</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max)  | 18,7 (11,5)<br>16,5 (6,0; 47,0)             | 17,0 (15,2)<br>11,0 (6,0; 60,0)           |
| <i>Altersgruppe (Jahre)</i><br>6 bis < 12<br>12 bis < 18<br>18 bis < 65                           | 9 (34,6)<br>5 (19,2)<br>12 (46,2)           | 7 (53,8)<br>1 (7,7)<br>5 (38,5)           |
| <i>Geschlecht, n (%)</i><br>männlich<br>weiblich  | 18 (69,2)<br>8 (30,8)                       | 8 (61,5)<br>5 (38,5)                      |
| <i>Körpergewicht (kg) Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre)</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max) | N = 12<br>80,0 (14,1)<br>77,9 (55,0; 107,0) | N = 5<br>77,9 (16,7)<br>82,7 (59,0; 97,6) |
| <i>Körpergewicht (kg) Kinder und Jugendliche (&lt; 18 Jahre)</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max)  | N = 14<br>45,9 (26,7)<br>35,1 (20,7; 99,7)  | N = 8<br>34,8 (17,5)<br>31,2 (17,3; 69,5) |
| <i>Abstammung (genetisch) n (%)</i><br>kaukasisch/weiß<br>asiatisch<br>andere<br>mehr als eine    | 21 (80,8)<br>3 (11,5)<br>2 (7,7)<br>0       | 9 (69,2)<br>3 (23,1)<br>0<br>1 (7,7)      |
| <i>Region n (%)</i><br>Nordamerika<br>Europa<br>Mittlerer Osten                                   | 11 (42,3)<br>10 (38,5)<br>5 (19,2)          | 2 (15,4)<br>8 (61,5)<br>3 (23,1)          |

| <b>Studie ILLUMINATE-A</b>  | <b>Lumasiran<br/>N = 26</b> | <b>Placebo<br/>N = 13</b>    |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| <i>Länder, n (%)</i>  |                             |                              |
| Frankreich  | 1 (3,8)                     | 3 (23,1)                     |
| Deutschland   | 1 (3,8)                     | 0                            |
| Israel  | 5 (19,2)                    | 2 (15,4)                     |
| Niederlande   | 3 (11,5)                    | 2 (15,4)                     |
| Schweiz   | 1 (3,8)                     | 0                            |
| Vereinigte Arabische Emirate  | 0                           | 1 (7,7)                      |
| Großbritannien  | 4 (15,4)                    | 3 (23,1)                     |
| USA   | 11 (42,3)                   | 2 (15,4)                     |
| <i>Stratifizierungsfaktor „Mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (korrigiert für BSA)<sup>(*)</sup>, n (%)</i>   |                             |                              |
| ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m <sup>2</sup>  | 13 (50,0)                   | 7 (53,8)                     |
| > 1,70 mmol/24h/1,73m <sup>2</sup>  | 13 (50,0)                   | 6 (46,2)                     |
| <i>Alter bei Diagnose (Jahre)</i>   |                             |                              |
| MW (SD)   | 9,6 (9,0)                   | 7,9 (15,8)                   |
| Median (min; max)   | 7,5 (0; 36,0)               | 3,0 (-1 <sup>2</sup> ; 59,0) |
| <i>Oxalatkonzentration im 24h-Urin korrigiert für BSA (mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)</i>                              |                             |                              |
| MW (SD)   | 1,84 (0,60)                 | 1,79 (0,68)                  |
| Median (min; max)   | 1,77 (0,76; 3,05)           | 1,68 (0,68; 2,84)            |
| <i>Oxalat-Kreatinin-Quotient im 24h-Urin (mmol/mmol)</i>  |                             |                              |
| MW (SD)   | 0,21 (0,10)                 | 0,24 (0,11)                  |
| Median (min; max)   | 0,17 (0,08; 0,50)           | 0,24 (0,09; 0,42)            |
| <i>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</i>  |                             |                              |
| MW (SD)   | 83,0 (25,5)                 | 78,9 (26,8)                  |
| Median (min; max)   | 84,7 (31,7; 131,4)          | 76,5 (36,3; 119,6)           |
| <i>eGFR-CKD-Stadium (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</i>  |                             |                              |
| ≥ 90  | 9 (34,6)                    | 4 (30,8)                     |
| 60 bis < 90   | 13 (50,0)                   | 6 (46,2)                     |
| 45 bis < 60   | 2 (7,7)                     | 1 (7,7)                      |
| 30 bis < 45   | 2 (7,7)                     | 2 (15,4)                     |
| <b>Patientenberichtete Krankheitsgeschichte</b>   |                             |                              |
| <i>Symptomatische Nierensteinereignisse, gesamte Lebensdauer, n (%)</i>   |                             |                              |
| ja  | 23 (88,5)                   | 10 (76,9)                    |
| nein  | 3 (11,5)                    | 3 (23,1)                     |
| <i>Nierensteinereignisse in den letzten 12 Monaten, n (%)</i>   |                             |                              |
| 0   | 15 (57,7)                   | 9 (69,2)                     |
| 1 bis 5   | 8 (30,8)                    | 4 (30,8)                     |
| 6 bis 10  | 2 (7,7)                     | 0                            |
| > 10  | 1 (3,8)                     | 0                            |
| <i>Lithotripsie/Steinentfernung in den letzten 12 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, n (%)</i> |                             |                              |
| ja  | 4 (15,4)                    | 3 (23,1)                     |
| nein  | 22 (84,6)                   | 10 (76,9)                    |
| <i>Vorherige Pyelonephritis, n (%)</i>  |                             |                              |
| ja  | 5 (19,2)                    | 5 (38,5)                     |
| nein  | 21 (80,8)                   | 8 (61,5)                     |

| Studie ILLUMINATE-A                       | Lumasiran<br>N = 26 | Placebo<br>N = 13 |
|---|---------------------|-------------------|
| Vorheriger Harnwegsinfekt, n (%)          |                     |                   |
| ja  | 11 (42,3)           | 5 (38,5)          |
| nein                                      | 15 (57,7)           | 8 (61,5)          |
| Einnahme von Pyridoxin zu Baseline, n (%) |                     |                   |
| ja  | 13 (50,0)           | 9 (69,2)          |
| nein                                      | 13 (50,0)           | 4 (30,8)          |

<sup>1)</sup> Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung.

<sup>2)</sup> Bei einer Person wurde die Diagnose bereits vor der Geburt gestellt, Quelle: Modul 4 [1].

Abkürzungen: BSA: Körperoberfläche; CKD: Chronic Kidney Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Exposition mit der Studienmedikation

Die mediane Exposition mit der Studienmedikation betrug in der Studie ILLUMINATE-A 5,6 Monate in den Studienarmen (Tabelle 15). Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Im Median erhielten die Studienteilnehmenden im Interventionsarm 4 Lumasiran-Dosen; eine Dosis wurde von einer Person im Lumasiran-Arm ausgelassen.

*Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019*

| Studie ILLUMINATE-A  | Lumasiran<br>N = 26          | Placebo<br>N = 13         |
|--|------------------------------|---------------------------|
| Dauer der Exposition (Monate)<br>MW (SD)                   | 5,5 (0,6)                    | 5,6 (0,1)                 |
| Anzahl verabreichter Dosen<br>MW (SD)<br>Median (min; max) | 3,8 (0,61)<br>4,0 (1,0; 4,0) | 4,0 (0)<br>4,0 (4,0; 4,0) |
| Ausgelassene Dosen, n (%)                                  |                              |                           |
| keine  | 25 (96,2)                    | 13 (100)                  |
| 1  | 1 (3,8)                      | 0                         |

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Begleitmedikation

In der Studie ILLUMINATE-A erhielten nahezu alle Patientinnen und Patienten mindestens eine Begleitmedikation in der 6-monatigen doppelt verblindeten Phase (Tabelle 16). Neben der Einnahme von Pyridoxin waren die häufigsten verabreichten Begleitmedikamente nach ATC-Klasse ( $\geq 10\%$ ): Harnkrementlöser, Anilide, Vitamin D und Analoga, andere Urologika, ACE-Hemmer, Calcium und Propionsäurederivate. Es bestehen bei den folgenden Medikationen Unterschiede in der Begleittherapie von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen. 69,2 % der Personen im Placebo-Arm und 50 % der Personen im Lumasiran-Arm nahmen Pyridoxin ein; Piperazinderivate (11,5 %) und Propionsäurederivate (15,4 %) wurden nur im Lumasiran-Arm eingenommen und von keiner Person im Placebo-Arm.

*Tabelle 16: Begleitmedikation  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019*

| <b>Studie ILLUMINATE-A</b>                                       | <b>Lumasiran<br/>N = 26<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>N = 13<br/>n (%)</b> |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Personen mit mindestens einer Begleitmedikation</b>           | <b>25 (96,2)</b>                      | <b>13 (100)</b>                     |
| ACE-Hemmer   | 2 (7,7)                               | 2 (15,4)                            |
| Aminoalkylether  | 3 (11,5)                              | 0                                   |
| Anilide  | 6 (23,1)                              | 4 (30,8)                            |
| Paracetamol  | 5 (19,2)                              | 4 (30,8)                            |
| Calcium  | 2 (7,7)                               | 2 (15,4)                            |
| Kombination von Penicillin, inkl. $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren | 3 (11,5)                              | 0                                   |
| Amoxicillin trihydrat; Kaliumclavulanat                          | 3 (11,5)                              | 0                                   |
| Nitrofurantoin-Derivate  | 3 (11,5)                              | 0                                   |
| Nitrofurantoin   | 3 (11,5)                              | 0                                   |
| Vitamine   | 12 (46,2)                             | 9 (69,2)                            |
| Pyridoxin  | 9 (34,6)                              | 5 (38,5)                            |
| Pyridoxin Hydrochlorid   | 3 (11,5)                              | 4 (30,8)                            |
| Andere Urologika   | 4 (15,4)                              | 1 (7,7)                             |
| Piperazinderivate  | 3 (11,5)                              | 0                                   |
| Propionsäure-Derivate  | 4 (15,4)                              | 0                                   |
| Ibuprofen  | 3 (11,5)                              | 0                                   |
| Harnkrementlöser   | 15 (57,7)                             | 8 (61,5)                            |
| Kaliumcitrat   | 10 (38,5)                             | 5 (38,5)                            |
| Vitamin D und Analoga  | 4 (15,4)                              | 1 (7,7)                             |
| Vitamin D unspezifisch   | 3 (11,5)                              | 0                                   |

### Protokollverletzungen

In der Studie ILLUMINATE-A traten laut Studienbericht bei 4 Testpersonen insgesamt 5 wesentliche Protokollverletzungen auf. Es findet sich keine Darstellung, wie sich diese auf die Studienarme verteilen. Im Studienbericht finden sich lediglich die folgenden Angaben:

- Eine Testperson hatte zwei kurze Pausen bei der Verwendung von Pyridoxin und hielt daher in den ersten 12 Monaten nach der ersten Dosis des Studienmedikaments kein stabiles Pyridoxin-Regime aufrecht (eine Pause während der doppelt verblindeten Behandlungsphase und eine Pause während der Extensionsphase).
- Die 24h-Urinprobe erfüllte nicht die Validitätskriterien und das Verfahren wurde nicht wie angegeben wiederholt (1 Testperson; Monat 3) oder es wurde keine Urinprobe gesammelt (1 Testperson; Monat 4).

- Die Einverständniserklärung wurde von einer Testperson / einer/einem Erziehungsberechtigten vor Durchführung der Studienverfahren nicht unterzeichnet. Die Testperson unterzeichnete während eines Klinikbesuchs die Einwilligung, hatte jedoch zuvor während des Screenings die 24h-Urinsammlung durchgeführt.

## ILLUMINATE-B

In Tabelle 17 ist der Studienverlauf der Studie ILLUMINATE-B bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2020 dargestellt. Es wurden 18 Kinder in die Studie eingeschlossen und mit Lumasiran behandelt. Keine Person brach die Studienmedikation bis zum Datenschnitt ab. Alle Kinder absolvierten die Visite zu Studienmonat 6 und ein Teil der Patientenpopulation war zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits in die Extensionsphase eingetreten. Die mediane Behandlungsdauer liegt bei 10,5 Monaten.

Tabelle 17: Allgemeine Angaben der Studie ILLUMINATE-B – Datenschnitt: 30.06.2020

| Studie ILLUMINATE-B  | Lumasiran<br>N = 18 |
|--|---------------------|
| Einschluss in die Studie, n (%)                                    | 18 (100)            |
| Behandlung mit Lumasiran, n (%)                                    | 18 (100)            |
| Visite zu Studienmonat 6 <sup>1)</sup> , n (%)                     | 18 (100)            |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)                  | 0                   |
| <i>Mediane Behandlungsdauer in Monaten<sup>2)</sup> (min; max)</i> |                     |
| Primäre Behandlungsphase (bis Studienmonat 6)                      | 5,6 (5,3; 5,8)      |
| Extensionsperiode  | 4,9 (0,1; 7,8)      |
| Gesamte Studienphase bis zum Datenschnitt                          | 10,5 (5,6; 13,4)    |
| Mediane Beobachtungsdauer (min; max)                               | k. A.               |

<sup>1)</sup> Die Visite zu Monat 6 wurde dann für Patientinnen und Patienten als erfolgreich bewertet, wenn mindestens ein Messwert zum Oxalat-Kreatinin-Quotient vorliegt.

<sup>2)</sup> Behandlungsdauer in Monaten = Behandlungsdauer Tage / 30,44.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe.

## Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie ILLUMINATE-B ist in Tabelle 18 dargestellt. Gemäß der für die Studie formulierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden Kinder jünger als 6 Jahre mit eGFR > 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Kindern in einem Alter von ≥ 12 Monaten) und einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Urin größer als ULN eingeschlossen. In der Studienpopulation traten in den 12 Monaten vor Studieneinschluss nur bei wenigen Patientinnen und Patienten (n = 3, 16,7 %) Nierensteine auf. 11 der 18 Kinder (61,1 %) nahm zu Baseline Pyridoxin (Vitamin B6) ein.



Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation ILLUMINATE-B zu Baseline – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020

| Studie ILLUMINATE-B   | Lumasiran<br>N = 18                                     |
|---|---|
| Alter (Monaten)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)   | 43,7 (21,3)<br>50,1 (3,0; 72,0)                         |
| Altersgruppe (Jahre), n (%)<br>0 bis < 1<br>1 bis < 2<br>2 bis < 6  | 2 (11,1)<br>2 (11,1)<br>14 (77,8)                       |
| Geschlecht, n (%)<br>männlich<br>weiblich   | 8 (44,4)<br>10 (55,6)                                   |
| Abstammung (genetisch), n (%)<br>kaukasisch/weiß<br>andere  | 16 (88,9)<br>2 (11,1)                                   |
| Region, n (%)<br>Nordamerika<br>Europa<br>Andere  | 2 (11,1)<br>8 (44,4)<br>8 (44,4)                        |
| Länder, n (%)<br>Frankreich<br>Deutschland<br>Israel<br>Großbritannien<br>USA   | 5 (27,8)<br>1 (5,6)<br>8 (44,4)<br>2 (11,1)<br>2 (11,1) |
| Körpergewicht (kg)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)  | 14,9 (4,8)<br>14,5 (6,2; 24,3)                          |
| Körperlänge bzw. -höhe <sup>1)</sup> (cm)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)   | 98,3 (16,7)<br>97,2 (58,0; 120,0)                       |
| Alter bei Diagnose (Monate)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)   | 17,7 (15,0)<br>16,3 (0; 44,0)                           |
| Alter bei 1. Dosis Lumasiran (Monate)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)   | 45,2 (21,3)<br>51,4 (4,0; 74,0)                         |
| Oxalat-Kreatinin-Quotient im Spontanurin <sup>2)</sup> (mmol/mmol)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)                          | 0,63 (0,43)<br>0,47 (0,17; 1,71)                        |
| ULN-Verhältnis <sup>3)</sup> des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin <sup>2)4)</sup><br>MW (SD)<br>Median (min; max) | 6,2 (3,1)<br>5,6 (2,4; 15,1)                            |
| Oxalat-Kreatinin-Quotient im 24h-Urin <sup>5)</sup> (mmol/mmol)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)                             | N = 6<br>0,34 (0,11)<br>0,34 (0,17; 0,48)               |
| eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )<br>MW (SD)<br>Median (min; max)  | N = 16<br>112,8 (27,6)<br>110,7 (64,7; 174,1)           |

| Studie ILLUMINATE-B   | Lumasiran<br>N = 18 |
|---|---------------------|
| <b>Patientenberichtete Krankheitsgeschichte</b>   |                     |
| <i>Nierensteinereignisse in den letzten 12 Monaten, n (%)</i>   |                     |
| ja  | 3 (16,7)            |
| nein  | 15 (83,3)           |
| <i>Lithotripsie/Steinentfernung in den letzten 12 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, n (%)</i> |                     |
| ja  | 2 (11,1)            |
| nein  | 16 (88,9)           |
| <i>Vorherige Pyelonephritis, n (%)</i>  |                     |
| ja  | 2 (11,1)            |
| nein  | 16 (88,9)           |
| <i>Vorheriger Harnwegsinfekt, n (%)</i>   |                     |
| ja  | 4 (22,2)            |
| nein  | 14 (77,8)           |
| <i>Einnahme von Pyridoxin (Vitamin B6) vor Studieneinschluss, n (%)</i>   |                     |
| ja  | 11 (61,1)           |
| nein  | 7 (38,9)            |

<sup>1)</sup> Es wurde der Mittelwert der zu Baseline erhobenen Messwerte verwendet.

<sup>2)</sup> Mittelwert aus Messwerten vor der 1. Dosis Lumasiran.

<sup>3)</sup> Basierend auf altersabhängigen ULN-Werten (Quelle: Matos et al. (1999) [33]).

<sup>4)</sup> Angaben basieren auf dem Efficacy Analysis Set.

<sup>5)</sup> Für BSA korrigierte Oxalatkonzentrationen im 24h-Urin zu Baseline sind definiert als der Median aus validen Erhebungen ohne Protokollverletzungen vor Verabreichungen der 1. Dosis Lumasiran.

Abkürzungen: BSA: Körperoberfläche; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal.

### Exposition mit der Studienmedikation

Die Exposition gegenüber der Studienmedikation in Studie ILLUMINATE-B ist in Tabelle 19 dargestellt. Im Median und im Mittel wurden allen 18 Kindern bis zum Datenschnitt 6 Dosen Lumasiran verabreicht. Ausgelassene Dosen wurden bis zum Datenschnitt für kein Kind berichtet.

*Tabelle 19: Angaben zur Exposition mit Lumasiran in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020*

| Studie ILLUMINATE-B   | Lumasiran<br>N = 18          |
|---|------------------------------|
| <i>Dauer der Exposition primäre Behandlungsphase in Monaten<sup>1)</sup></i><br>MW (SD) | 5,6 (0,1)                    |
| <i>Dauer der Exposition Extensionsperiode in Monaten<sup>1)</sup></i><br>MW (SD)        | 4,7 (1,9)                    |
| <i>Dauer der Exposition bis zum Datenschnitt in Monaten<sup>1)</sup></i><br>MW (SD)     | 10,2 (1,9)                   |
| <i>Anzahl erhaltener Dosen Lumasiran pro Testperson</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max) | 6,8 (1,7)<br>6,0 (5,0; 12,0) |
| <i>Ausgelassene Dosen Lumasiran, n (%)</i>  |                              |
| keine   | 18 (100)                     |
| ≥ 1   | 0                            |

<sup>1)</sup> Behandlungsdauer in Monaten = Behandlungsdauer Tage / 30,44.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Begleitmedikation

Bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2020 erhielten 17 (94,4 %) der 18 in die Studie ILLUMINATE-B eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens eine Begleitmedikation. Die häufigsten verabreichten Begleitmedikationen nach ATC-Klasse waren: Amide (n = 5; 27,8 %), Anilide (n = 10; 55,6 %), Vitamine (n = 11; 61,1 %), andere urologische Substanzen (n = 4; 22,2 %), Penicilline mit erweitertem Spektrum (n = 4; 22,2 %) und Harnkrementlöser (n = 14; 77,8 %).

Angaben für die 6-monatige Therapiephase liegen nicht vor.

### Protokollverletzungen

Laut Studienbericht traten zwei wesentliche Protokollverletzungen in der Studie ILLUMINATE-B auf. Für ein Kind lag die Einverständniserklärung von nur einem Elternteil, statt von beiden Eltern, vor. Die zweite Protokollverletzung betraf die Begleitmedikation mit Vitamin B6, die bei einer Testperson in der 6-monatigen Therapiephase nicht konstant verabreicht wurde.

## **3.2 Mortalität**

Todesfälle wurden in den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B im Rahmen der Sicherheits-erhebung erfasst. Im Laufe der kontrollierten Behandlungsperiode sind in der Studie ILLUMINATE-A keine Todesfälle aufgetreten; in der Studie ILLUMINATE-B sind bis zum Datenschnitt keine Todesfälle aufgetreten.

## **3.3 Morbidität**

### **3.3.1 Oxalatkonzentration im (24h)-Urin**

Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im (24h)-Urin werden in den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B ergänzend dargestellt.

#### **ILLUMINATE-A**

In der Studie ILLUMINATE-A wurde die Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin ausgewertet. In Tabelle 20 sind die Mittelwerte der absoluten Oxalatkonzentration zu den Erhebungszeitpunkten als auch die mittlere prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline ergänzend dargestellt. Zu Baseline war die Oxalatkonzentration im 24h-Urin in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Unter Einnahme von Lumasiran zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante, um 53,55 % (LS-Mean-Differenz: -53,55 (95%-KI: [-62,31; -44,78];  $p < 0,001$ )) höhere Reduktion in der Oxalatkonzentration zu Monat 3 bis 6 im Vergleich zu Baseline.

Tabelle 20: Prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin, korrigiert für BSA, in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019

| Studie ILLUMINATE-A  | Lumasiran<br>N = 26                    | Placebo<br>N = 13                     |
|--|--|---------------------------------------|
| <i>Baseline</i> <sup>1)</sup><br>Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), MW (SD)   | 1,84 (0,60)                            | 1,79 (0,68)                           |
| <i>Monat 1</i> <sup>2)</sup><br>Oxalatkonzentration (mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> ), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                 | 0,97 (0,41)<br>k. A.                   | 1,66 (1,23)<br>k. A.                  |
| <i>Monat 2</i> <sup>2)</sup><br>Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                   | 0,62 (0,26)<br>k. A.                   | 1,78 (1,14)<br>k. A.                  |
| <i>Monat 3</i> <sup>2)</sup><br>Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                   | 0,60 (0,26)<br>-67,58 [-75,32; -59,84] | 1,40 (0,81)<br>-14,03 [-23,16; -4,91] |
| <i>Monat 4</i> <sup>2)</sup><br>Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                   | 0,66 (0,23)<br>-66,08 [-73,43; -58,74] | 1,41 (0,78)<br>-12,54 [-21,27; -3,81] |
| <i>Monat 5</i> <sup>2)</sup><br>Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                   | 0,63 (0,26)<br>-63,19 [-71,34; -55,03] | 1,51 (0,66)<br>-9,64 [-19,15; -0,14]  |
| <i>Monat 6</i> <sup>2)</sup><br>Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                   | 0,56 (0,21)<br>-64,69 [-70,74; -58,64] | 1,63 (0,67)<br>-11,14 [-18,94; -3,35] |
| <i>Monat 3<sup>2)</sup> bis 6<sup>2)</sup></i><br>Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI] | 0,61 (0,17)<br>-65,39 [-71,32; -59,45] | 1,49 (0,65)<br>-11,84 [-19,53; -4,15] |
| <i>Monat 3<sup>2)</sup> bis 6<sup>2)</sup></i><br>LS-Mean-Differenz <sup>3)</sup> [95%-KI]; p-Wert   | -53,55 [-62,31; -44,78]; < 0,001       |                                       |

<sup>1)</sup> Baseline ist der Median aus allen validen 24h-Urinproben, die vor der ersten Dosisgabe erhoben wurden.

<sup>2)</sup> Wenn zu einem Erhebungszeitpunkt (nach Baseline) mehrere Urinproben gesammelt wurden, so wurde der Median aus allen validen 24h-Urinproben zu den entsprechenden Messzeitpunkten gebildet.

<sup>3)</sup> Berechnet mittels MMRM; das MMRM berücksichtigte den korrespondierenden Wert zu Baseline als kontinuierliche feste Kovariate, die Studienvisiten und Behandlungen als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte. Die Studienvisiten gingen als kategoriale Variable ins Modell ein.

Abkürzungen: BSA: Körperoberfläche; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## ILLUMINATE-B

In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt Oxalatkonzentration im Urin als Oxalat-Kreatinin-Quotient in Spontanurinproben ausgewertet. In Tabelle 21 sind die Mittelwerte des absoluten Oxalat-Kreatinin-Quotienten zu jedem Erhebungszeitpunkt als auch die mittlere prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten zu Baseline ergänzend abgebildet.

Es zeigt sich bereits zu Studienmonat 1 eine starke Reduktion des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu Baseline. Diese Reduktion dauert unter der Therapie mit Lumasiran bis zum Ende der primären Behandlungsphase (Studienmonat 6) an.

**Tabelle 21: Ergebnisse zur Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten während der primären Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-B – Efficacy Analysis Set, Datenschnitt: 30.06.2020**

| <b>Studie ILLUMINATE-B</b>  | <b>Lumasiran<br/>N = 18</b>                      |
|---|--|
| <i>Baseline</i> <sup>1)</sup><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)   | 0,63 (0,43)                                      |
| <i>Monat 1</i> <sup>2)</sup><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                           | 0,26 (0,21)<br>-57,33 [-64,56; -50,10]           |
| <i>Monat 2</i> <sup>2)</sup><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                           | 0,15 (0,08)<br>-69,75 [-76,98; -62,51]           |
| <i>Monat 3</i> <sup>2)</sup><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                           | 0,13 (0,06)<br>-75,39 [-82,63; -68,16]           |
| <i>Monat 4</i> <sup>2)</sup><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                           | 0,14 (0,05)<br>-69,09 [-76,33; -61,86]           |
| <i>Monat 5</i> <sup>2)</sup><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                           | 0,14 (0,07)<br>-71,70 [-78,93; -64,46]           |
| <i>Monat 6</i> <sup>2)</sup><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]                           | 0,14 (0,06)<br>-71,69 [-78,92; -64,46]           |
| <i>Monat 3<sup>2)</sup> bis 6<sup>2)</sup></i><br>Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol), MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline <sup>3)</sup> (%), LS Mean [95%-KI]; p-Wert | 0,14 (0,05)<br>-71,97 [-77,52; -66,42]; < 0,0001 |

<sup>1)</sup> Baseline ist der Mittelwert aus allen Erhebungen, die vor der ersten Gabe Lumasiran erhoben wurden.

<sup>2)</sup> Es wurde der Mittelwert aus den zugehörigen Erhebungen der Messzeitpunkte (Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6) gebildet.

<sup>3)</sup> Berechnet mittels MMRM. Es wurde geprüft, ob die Nullhypothese, der mittleren prozentualen Veränderung zu Baseline gleich null entspricht. Das MMRM berücksichtigte die Studienvisiten und den Oxalat-Kreatinin-Quotient zu Baseline als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

### 3.3.2 Nierensteinereignisse

Die Ergebnisse zu Nierensteinereignissen werden in den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B ergänzend dargestellt.

#### ILLUMINATE-A

In Tabelle 22 sind Nierensteinereignisse sowohl für die Screeningphase als auch für die 6-monatige doppelt verblindete Phase in der Studie ILLUMINATE-A dargestellt. Während der bis zu 60 Tage dauernden Screeningphase traten bei 5 Personen im Lumasiran-Arm 9 Nierensteinereignisse auf. Im Placebo-Arm trat kein Ereignis auf. Während der 6-monatigen Behandlungsphase traten bei 5 Personen im Lumasiran-Arm 13 Nierensteinereignisse und bei 2 Personen im Placebo-Arm 4 Nierensteinereignisse auf. Die Gründe für das Auftreten von Nierensteinereignissen können Tabelle 22 entnommen werden. Für ein Ereignis konnten mehrere Gründe angegeben werden. Es ist nicht ersichtlich, bei wie vielen Personen symptomatische Nierensteine aufgetreten sind oder

wie viele symptomatische Nierensteine insgesamt aufgetreten sind. Die Ergebnisse sind rein deskriptiv dargestellt. Es ist keine verlässliche Aussage zu möglichen Unterschieden im Auftreten von Nierensteinereignissen zwischen den Behandlungsarmen möglich.

*Tabelle 22: Veränderung der Rate von Nierensteinereignissen<sup>1)</sup> in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019*

| <b>Studie ILLUMINATE-A</b>   | <b>Lumasiran<br/>N = 26</b> | <b>Placebo<br/>N = 13</b> |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| <i>Screeningphase (Tag -60 bis Tag -1)</i>                                   |                             |                           |
| Studienpersonen mit mind. 1 Nierenstein, n (%)                               | 5 (19,2)                    | 0                         |
| Nierensteinereignisse, n   | 9                           | 0                         |
| Nierensteinereignisse pro 100 Personentagen <sup>2)</sup> [95%-KI]           | 0,74 [0,38; 1,42]           | 0                         |
| <i>6-monatige doppelt verblindete Phase</i>                                  |                             |                           |
| Studienpersonen mit mind. 1 Nierenstein, n (%)                               | 5 (19,2)                    | 2 (15,4)                  |
| Nierensteinereignisse mit mind. 1 der folgenden Kriterien <sup>3)</sup> , n: |                             |                           |
| Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes aufgrund eines Nierensteins            | 4                           | 1                         |
| Medikation gegen eine renale Kolik   | 5                           | 1                         |
| Steinpassage   | 11                          | 2                         |
| Makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins                         | 2                           | 0                         |
| Nierensteinereignisse, n   | 13                          | 4                         |
| Nierensteinereignisse pro 100 Personentagen <sup>2)</sup> [95%-KI]           | 0,30 [0,17; 0,51]           | 0,18 [0,07; 0,48]         |

<sup>1)</sup> Ein Nierensteinereignis war definiert als Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes aufgrund eines Nierensteins, Medikation gegen eine renale Kolik, Steinpassage, makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.

<sup>2)</sup> Ereignisrate berechnet aus der (Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl der Gesamt-Personentage unter Risiko) \* 100.

<sup>3)</sup> Ein Nierensteinereignis kann mehr als ein Kriterium erfüllen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall.

## ILLUMINATE-B

Nierensteinereignisse wurden sowohl für die Screeningphase als auch für die primäre Behandlungsphase bis Monat 6 der Studie ILLUMINATE-B berichtet (Tabelle 23). Insgesamt traten in beiden Zeiträumen sehr wenige Ereignisse auf. Während der bis zu 60 Tage dauernden Screeningphase wurde 1 Nierensteinereignis in der vorliegenden Studienpopulation berichtet. Innerhalb der 6-monatigen Behandlungsphase traten bei 2 Testpersonen je 1 Nierenstein auf, der jeweils durch eine Steinpassage bemerkt wurden. Keiner der Nierensteine, der während der primären Behandlungsphase auftrat, führte dazu, dass medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden musste, eine medikamentöse Therapie gegen Koliken nötig war oder eine makroskopische Hämaturie in diesem Zusammenhang aufgetreten ist. Zudem erfolgte eine rein deskriptive Auswertung. Während der beiden Studienphasen sind zwar vereinzelte Nierensteinereignisse aufgetreten, aber eine verlässliche Aussage zu möglichen Unterschieden im Auftreten von Nierensteinereignissen zwischen den Studienphasen ist nicht möglich.

Tabelle 23: Ergebnisse zu Nierensteinereignissen<sup>1)</sup> während der primären Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-B – Efficacy Analysis Set, Datenschnitt: 30.06.2020

| Studie ILLUMINATE-B  | Lumasiran<br>N = 18 |
|--|---------------------|
| <i>Screening</i>   |                     |
| Studienpersonen mit mind. 1 Nierenstein, n (%)                       | 1 (5,6)             |
| Nierensteinereignisse, n   | 1                   |
| Nierensteinereignisse pro 100 Personentagen <sup>2)3)</sup> [95%-KI] | 0,12 [0,02; 0,87]   |
| <i>Primäre Behandlungsphase (bis Studienmonat 6)</i>                 |                     |
| Studienpersonen mit mind. 1 Nierenstein, n (%)                       | 2 (11,1)            |
| Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes aufgrund eines Nierensteins, n | 0                   |
| Medikation gegen eine renale Kolik, n                                | 0                   |
| Steinpassage, n  | 2                   |
| Makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins, n              | 0                   |
| Nierensteinereignisse, n   | 2                   |
| Nierensteinereignisse pro 100 Personentagen <sup>2)3)</sup> [95%-KI] | 0,07 [0; 0,14]      |

<sup>1)</sup> Ein Nierensteinereignis war definiert als Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes aufgrund eines Nierensteins, Medikation gegen eine renale Kolik, Steinpassage, makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.

<sup>2)</sup> Ereignisrate berechnet aus der Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl Patiententage des entsprechenden Beobachtungszeitraums.

<sup>3)</sup> Die Anzahl der zugrundeliegenden Personentage war folgendermaßen definiert: Screening: Dauer ab Gabe der Einverständniserklärung bis zum Tag der ersten Dosis Lumasiran. Primäre Behandlungsphase: Dauer ab dem Tag der ersten Dosis Lumasiran bis entweder Dosisgabe zu Studienmonat 6 oder bis zum Datum der 6-Monatsvisite für Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Lumasiran vorzeitig abbrechen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall.

### 3.3.3 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

In der Studie ILLUMINATE-A war laut SAP eine Auswertung als Veränderung in der EQ-5D-VAS zwischen Baseline und Monat 6 mittels ANCOVA geplant. Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung wurde in dem Modell nicht berücksichtigt. Die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 betrug im Lumasiran-Arm 3,8 (SD: 18,2) und im Placebo-Arm -2,0 (SD: 8,9) (Tabelle 24). Ergebnisse zum Gruppenunterschied der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 zwischen den Studienarmen liegen nicht vor. In Modul 4 legt der pU MMRM-Analysen zur Berechnung des Gruppenunterschieds der mittleren Veränderung in der EQ-5D-VAS vor. Es kann nicht nachvollzogen werden, warum die statistische Auswertung verändert wurde. Da zudem auch im MMRM der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung nicht berücksichtigt wurde, werden die Ergebnisse aus diesem Modell nicht dargestellt.

Tabelle 24: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019

| Studie ILLUMINATE-A                              | Lumasiran<br>N = 26 | Placebo<br>N = 13 |
|--|---------------------|-------------------|
| <i>Baseline</i> <sup>1)</sup>                    | N = 24              | N = 12            |
| EQ-5D-VAS <sup>2)</sup> , MW (SD)                | 83,3 (18,0)         | 83,9 (16,0)       |
| <i>Monat 6</i>                                   | N = 23              | N = 11            |
| EQ-5D-VAS, MW (SD)                               | 87,4 (11,5)         | 83,2 (15,6)       |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline, MW (SD)         | 3,8 (18,2)          | -2,0 (8,9)        |
| LS-Mean-Differenz <sup>3)</sup> [95%-KI]; p-Wert | k. A.               |                   |



- <sup>1)</sup> Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosierung.
- <sup>2)</sup> VAS aus EQ-5D-5L und EQ-5D-Y gepoolt. Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.
- <sup>3)</sup> Effektschätzer für die a priori geplante ANCOVA mit Behandlungsarm (Lumasiran oder Placebo), Alter bei Screening und Baseline VAS als Kovariaten konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung wurde in dem Modell nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension – Youth; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

### 3.3.4 Veränderung des Wachstums

In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt “Veränderung des Wachstums” als Veränderung der z-Scores der Körpergröße und des Körpergewichts dargestellt (Tabelle 25). Es werden dabei die Veränderung der anthropometrischen Maße zwischen Baseline und der jeweiligen Studienmonate der primären Behandlungsphase abgebildet. Zusätzlich sind die Mittelwerte der absoluten z-Scores zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten abgebildet. Bezüglich des Körpergewichts befinden sich die untersuchten Kinder im gesamten Untersuchungszeitraum im Mittel unterhalb des Medians der Referenzpopulation; hinsichtlich der Körpergröße entsprechen die Kinder im Mittel dem Median der Referenzpopulationen. Die Veränderungen der z-Scores innerhalb der 6-monatigen Behandlungsphase sind sowohl für die Körpergröße als auch das Körpergewicht gering.

Tabelle 25: Ergebnisse zur Veränderung des Wachstums während der primären Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020

| Studie ILLUMINATE-B  | Körpergewicht<br>z-Score<br>N = 18 | Körpergröße<br>z-Score<br>N = 18 |
|--|------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Baseline</i> <sup>1)2)</sup><br>MW (SD)                                   | -0,63 (1,29)                       | -0,09 (1,14)                     |
| <i>Monat 1</i> <sup>2)</sup><br>MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline, MW (SEM) | -0,64 (1,33)<br>-0,01 (0,05)       | -0,001 (1,19)<br>0,09 (0,11)     |
| <i>Monat 2</i> <sup>2)</sup><br>MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline, MW (SEM) | -0,67 (1,24)<br>-0,04 (0,06)       | 0,09 (1,19)<br>0,18 (0,10)       |
| <i>Monat 3</i> <sup>2)</sup><br>MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline, MW (SEM) | -0,55 (1,28)<br>0,08 (0,05)        | 0,10 (1,28)<br>0,19 (0,11)       |
| <i>Monat 4</i> <sup>2)</sup><br>MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline, MW (SEM) | -0,66 (1,28)<br>-0,03 (0,06)       | 0,06 (1,19)<br>0,15 (0,16)       |
| <i>Monat 5</i> <sup>2)</sup><br>MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline, MW (SEM) | -0,71 (1,29)<br>-0,08 (0,09)       | -0,04 (1,21)<br>0,06 (0,12)      |
| <i>Monat 6</i> <sup>2)</sup><br>MW (SD)<br>Veränderung zu Baseline, MW (SEM) | -0,57 (1,26)<br>0,06 (0,08)        | 0,05 (1,25)<br>0,14 (0,09)       |

<sup>1)</sup> Baseline ist der letzte Messwert vor Gabe der ersten Dosis Lumasiran.

<sup>2)</sup> Wurden mehrere Messwerte zu einer Visite erhoben, so wurde der Mittelwert der Messwerte herangezogen. Es wurden nur Erhebungen zu geplanten Visiten berücksichtigt.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler.

### 3.4 Lebensqualität

#### 3.4.1 PedsQL

In der Studie ILLUMINATE-A wurde der PedsQL bei Personen im Alter von < 18 Jahren eingesetzt. A priori war eine deskriptive Auswertung geplant. In Modul 4 legt der pU für den PedsQL die Veränderung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline mittels einer MMRM-Analyse vor. Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) wurde in dem Modell nicht berücksichtigt. Daher wird nur die deskriptive Auswertung dargestellt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Veränderungen im PedsQL in Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set (< 18 Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019

| Studie ILLUMINATE-A  | Lumasiran<br>N = 14 <sup>1)</sup> | Placebo<br>N = 8 <sup>1)</sup> |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b>PedsQL – Gesamtscore<sup>2)</sup></b>                               |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)                               | N = 13<br>77,2 (18,7)             | N = 7<br>87,0 (14,9)           |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)  | N = 12<br>82,1 (16,0)             | N = 8<br>88,2 (12,6)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]            | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>         |                                   | k. A.                          |
| <b>PedsQL – Summenskala der psychosozialen Gesundheit<sup>2)</sup></b> |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)                               | N = 13<br>73,0 (21,7)             | N = 7<br>88,1 (11,6)           |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)  | N = 12<br>80,8 (15,7)             | N = 8<br>86,7 (12,3)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]            | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>         |                                   | k. A.                          |
| <b>PedsQL – Physische Funktion<sup>2)5)</sup></b>                      |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)                               | N = 13<br>85,2 (20,5)             | N = 7<br>84,8 (21,9)           |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)  | N = 12<br>84,4 (19,5)             | N = 8<br>91,0 (13,9)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]            | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>         |                                   | k. A.                          |
| <b>PedsQL – Emotionale Funktion<sup>2)</sup></b>                       |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)                               | N = 13<br>68,5 (22,4)             | N = 7<br>85,0 (17,6)           |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)  | N = 12<br>83,3 (17,6)             | N = 8<br>86,9 (17,9)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]            | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>         |                                   | k. A.                          |

| Studie ILLUMINATE-A  | Lumasiran<br>N = 14 <sup>1)</sup> | Placebo<br>N = 8 <sup>1)</sup> |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b>PedsQL – Soziale Funktion<sup>2)</sup></b>                  |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)                       | N = 13<br>82,3 (21,1)             | N = 7<br>92,9 (15,0)           |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)                                      | N = 12<br>91,3 (12,6)             | N = 8<br>90,0 (14,1)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]    | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup> |                                   | k. A.                          |
| <b>PedsQL – Schulische Funktion<sup>2)</sup></b>               |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)                       | N = 13<br>68,1 (27,3)             | N = 7<br>86,4 (9,5)            |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)                                      | N = 12<br>67,9 (23,5)             | N = 8<br>83,1 (11,3)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]    | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup> |                                   | k. A.                          |

<sup>1)</sup> Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren.

<sup>2)</sup> Skala von 0 bis 100.; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

<sup>3)</sup> Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.

<sup>4)</sup> In der post hoc durchgeführten MMRM-Analyse wurde der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) nicht berücksichtigt. Daher werden die aus dem Modell resultierenden Ergebnisse nicht dargestellt.

<sup>5)</sup> Es liegen keine Angaben zur Summenskala „Körperliche Gesundheit“ vor. Da die Domäne „Physische Funktionskala“ (8 Items) gleich der Summenskala „Körperliche Gesundheit“ (8 Items) ist, wird auf eine separate Darstellung verzichtet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

### 3.4.2 KDQOL-36

In der Studie ILLUMINATE-A wurde der KDQOL-36 bei Personen im Alter von ≥ 18 Jahren (bei Screening) eingesetzt. A priori war eine deskriptive Auswertung geplant. In Modul 4 legt der pU für den KDQOL-36 die Veränderung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline mittels einer MMRM-Analyse vor. Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) wurde in dem Modell nicht berücksichtigt. Daher wird nur die deskriptive Auswertung dargestellt (Tabelle 27).

Tabelle 27: Veränderungen im KDQOL-36 in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set ( $\geq 18$  Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019

| Studie ILLUMINATE-A   | Lumasiran<br>N = 12 <sup>1)</sup> | Placebo<br>N = 5 <sup>1)</sup> |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b>KDQOL-36 – PCS<sup>2)</sup></b>  |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)  | N = 11<br>50,4 (6,3)              | N = 5<br>52,2 (8,2)            |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)   | N = 12<br>48,6 (10,5)             | N = 5<br>53,3 (7,2)            |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]                             | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>                          |                                   | k. A.                          |
| <b>KDQOL-36 – MCS<sup>2)</sup></b>  |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)  | N = 11<br>52,3 (12,1)             | N = 5<br>56,0 (3,8)            |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)   | N = 12<br>53,2 (8,6)              | N = 5<br>50,6 (9,0)            |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]                             | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>                          |                                   | k. A.                          |
| <b>KDQOL-36 – Krankheitslast der Nierenerkrankung<sup>5)</sup></b>                      |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)  | N = 12<br>65,1 (23,8)             | N = 5<br>68,8 (33,1)           |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)   | N = 12<br>71,9 (27,4)             | N = 5<br>71,3 (31,8)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]                             | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>                          |                                   | k. A.                          |
| <b>KDQOL-36 – Symptome und Probleme der Nierenerkrankung<sup>5)</sup></b>               |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)  | N = 12<br>76,5 (29,9)             | N = 5<br>88,6 (11,0)           |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)   | N = 12<br>87,3 (17,9)             | N = 5<br>90,5 (16,4)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]                             | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>                          |                                   | k. A.                          |
| <b>KDQOL-36 – Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben<sup>5)</sup></b> |                                   |                                |
| <i>Baseline</i> <sup>3)</sup><br>MW (SD)  | N = 11<br>84,1 (16,5)             | N = 5<br>93,1 (7,1)            |
| <i>Monat 6</i><br>MW (SD)   | N = 12<br>87,5 (15,5)             | N = 5<br>88,8 (16,9)           |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>4)</sup> , MW [95%-KI]                             | k. A.                             | k. A.                          |
| LS-Mean-Differenz <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>                          |                                   | k. A.                          |

<sup>1)</sup> Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die  $\geq 18$  Jahre alt waren.

<sup>2)</sup> Normbasierte PCS- und MCS-Scores dargestellt, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.

<sup>3)</sup> Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.

<sup>4)</sup> In der post hoc durchgeführten MMRM-Analyse wurde der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ( $> 1,70$  vs.  $\leq 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) nicht berücksichtigt. Daher werden die aus dem Modell resultierenden Ergebnisse nicht dargestellt.

<sup>5)</sup> Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung.

### 3.5 Sicherheit

#### ILLUMINATE-A

Die zusammenfassende Darstellung der UE für die Studie ILLUMINATE-A ist in Tabelle 28 abgebildet. In der Studie betrug die mediane Behandlungsdauer 5,6 Monate in beiden Studienarmen. Während der 6-monatigen kontrollierten Behandlungsphase brach nur eine Person die Studie ab, daher wird davon ausgegangen, dass die mediane Behandlungsdauer der medianen Beobachtungszeit entspricht. 22 von 26 Personen (84,6 %) im Lumasiran-Arm und 9 von 13 Personen (69,2 %) im Placebo-Arm erlitten in der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase mindestens ein UE. In beiden Studienarmen traten keine schweren UE und SUE auf. Laut Studienbericht führte bei zwei Personen im Lumasiran-Arm ein UE zur Unterbrechung der Studienmedikation, bei einer Person führte es zum Abbruch der Studienmedikation.

*Tabelle 28: Zusammenfassung der UE während der doppelt verblindeten 6-monatigen Behandlungsphase in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019*

| Studie ILLUMINATE-A                              | Lumasiran<br>N = 26<br>n (%) | Placebo<br>N = 13<br>n (%) | RR [95%-KI];<br>p-Wert |
|--|------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Personen mit mindestens einem ...</b>         |                              |                            |                        |
| UE   | 22 (84,6)                    | 9 (69,2)                   | -                      |
| Schweren UE <sup>1)</sup>                        | 0                            | 0                          | n. b.                  |
| SUE  | 0                            | 0                          | n. b.                  |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 1 (3,8)                      | 0                          | n. b.                  |

<sup>1)</sup> Definiert als: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

#### ILLUMINATE-B

Die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten in der Studie ILLUMINATE-B beträgt bis zum Datenschnitt im Median 10,5 Monate. UE werden in der Studie ab Beginn der Screeningphase kontinuierlich erfasst. Es wird davon ausgegangen, dass die mediane Behandlungszeit der medianen Nachbeobachtungszeit für das Auftreten von UE entspricht, da keine Testperson die Studie oder die Medikation mit Lumasiran vorzeitig abbrach (siehe Tabelle 17).

Die Zusammenfassung der bis zum Datenschnitt aufgetretenen UE in Studie ILLUMINATE-B ist in Tabelle 29 dargestellt. Alle Kinder erlitten während der Studie ein UE, jedoch wies kein Kind ein schweres UE auf oder UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Ein Kind erlitt ein SUE.

Tabelle 29: Zusammenfassung der UE in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation,  
Datenschnitt: 30.06.2020

| Studie ILLUMINATE-B                              | Lumasiran<br>N = 18<br>n (%) |
|--|------------------------------|
| <b>Personen mit mindestens einem ...</b>         |                              |
| UE   | 18 (100)                     |
| Schweren UE <sup>1)</sup>                        | 0                            |
| SUE  | 1 (5,6)                      |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 0                            |

<sup>1)</sup> Definiert als: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### 3.5.1 Unerwünschte Ereignisse

#### ILLUMINATE-A

UE, die bei  $\geq 10\%$  der Personen in einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 30 dargestellt. Der pU legt in seinem Dossier post hoc berechnete Relative Risiken und zugehörige p-Werte vor. Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors, daher erfolgt die Darstellung nur ergänzend im Anhang der Nutzenbewertung. Auf Basis der vorgelegten Auswertungen zeigen sich für keine Systemorganklasse und keinen Preferred Term statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten allerdings im Lumasiran-Arm bei 11 Personen (42 %) UE auf, aber bei keiner Person im Placebo-Arm. Die zu dieser Systemorganklasse zählenden Preferred Terms „Reaktion an der Injektionsstelle“, „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und „Erythem an der Injektionsstelle“ traten dementsprechend ebenfalls nur im Lumasiran-Arm auf, bei 6 (23,1 %, Reaktion an der Injektionsstelle) bzw. jeweils 3 Personen (11,5 %, Schmerzen/Erythem an der Injektionsstelle). Gleiches gilt für die Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, Ereignisse dieser Systemorganklassen sind bei jeweils 3 Personen (11,5 %) im Lumasiran-Arm aufgetreten. Für diese Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vorgelegt.

Tabelle 30: UE mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in einem Studienarm in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019

| MedDRA-Systemorganklasse<br>Preferred Term <sup>1)</sup>                      | Lumasiran<br>N = 26<br>n (%) | Placebo<br>N = 13<br>n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert |
|---|------------------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                | <b>4 (15,4)</b>              | <b>1 (7,7)</b>             | – <sup>2)</sup>     |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>           | <b>11 (42,3)</b>             | <b>0</b>                   | – <sup>3)</sup>     |
| Erythem an der Injektionsstelle   | 3 (11,5)                     | 0                          | – <sup>3)</sup>     |
| Schmerzen an der Injektionsstelle   | 3 (11,5)                     | 0                          | – <sup>3)</sup>     |
| Reaktion an der Injektionsstelle  | 6 (23,1)                     | 0                          | – <sup>3)</sup>     |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                | <b>11 (42,3)</b>             | <b>5 (38,5)</b>            | – <sup>2)</sup>     |
| Rhinitis  | 2 (7,7)                      | 2 (15,4)                   | – <sup>2)</sup>     |
| Infektion der oberen Atemwege   | 2 (7,7)                      | 2 (15,4)                   | – <sup>2)</sup>     |
| <b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | <b>2 (7,7)</b>               | <b>2 (15,4)</b>            | – <sup>2)</sup>     |
| <b>Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen</b>                | <b>5 (19,2)</b>              | <b>2 (15,4)</b>            | – <sup>2)</sup>     |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>7 (26,9)</b>              | <b>3 (23,1)</b>            | – <sup>2)</sup>     |
| Kopfschmerzen   | 3 (11,5)                     | 3 (23,1)                   | – <sup>2)</sup>     |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>  | <b>3 (11,5)</b>              | <b>0</b>                   | – <sup>3)</sup>     |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>             | <b>2 (7,7)</b>               | <b>2 (15,4)</b>            | – <sup>2)</sup>     |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                         | <b>3 (11,5)</b>              | <b>0</b>                   | – <sup>3)</sup>     |

<sup>1)</sup> Erlitt eine Testperson mehr als ein UE in den entsprechenden Systemorganklassen oder Preferred Terms, so wurde die betreffende Person nur einmal in der entsprechenden Kategorie gezählt.

<sup>2)</sup> Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors, daher erfolgt die Darstellung der RR nur ergänzend im Anhang der Nutzenbewertung.

<sup>3)</sup> Für diese Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom pU vorgelegt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.



## ILLUMINATE-B

UE jeglichen Schweregrades, die mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in der Studie ILLUMINATE-B aufgetreten sind, finden sich in Tabelle 31. Am häufigsten, nämlich bei 50 % der Kinder, traten UE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Bis zum Datenschnitt traten UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei mindestens einem Drittel der Patientinnen und Patienten auf. UE der verbleibenden Systemorganklassen wurden seltener berichtet.

*Tabelle 31: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % in der Studie ILLUMINATE-B – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 30.06.2020*

| MedDRA-Systemorganklasse<br>Preferred Term <sup>1)</sup>                      | Lumasiran<br>N = 18<br>n (%) |
|---|------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                           | <b>2 (11,1)</b>              |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                | <b>8 (44,4)</b>              |
| Diarrhoe  | 2 (11,1)                     |
| Übelkeit  | 2 (11,1)                     |
| Zahnen  | 2 (11,1)                     |
| Erbrechen   | 4 (22,2)                     |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>           | <b>10 (55,6)</b>             |
| Reaktion an der Injektionsstelle  | 3 (16,7)                     |
| Fieber  | 7 (38,9)                     |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                | <b>15 (83,3)</b>             |
| Bronchitis  | 2 (11,1)                     |
| Gastroenteritis   | 2 (11,1)                     |
| Nasopharyngitis   | 2 (11,1)                     |
| Rhinitis  | 4 (22,2)                     |
| Infektion der oberen Atemwege   | 4 (22,2)                     |
| <b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | <b>3 (16,7)</b>              |
| <b>Untersuchungen</b>   | <b>2 (11,1)</b>              |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>2 (11,1)</b>              |
| Kopfschmerzen   | 2 (11,1)                     |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>  | <b>2 (11,1)</b>              |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>             | <b>6 (33,3)</b>              |
| Husten  | 2 (11,1)                     |
| Oropharyngeale Schmerzen  | 2 (11,1)                     |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                         | <b>3 (16,7)</b>              |

<sup>1)</sup> Erlitt eine Testperson mehr als ein UE in den entsprechenden Systemorganklassen oder Preferred Terms, so wurde die betreffende Person nur einmal in der entsprechenden Kategorie gezählt.

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

### **3.5.2 Schwere unerwünschte Ereignisse**

In der Studie ILLUMINATE-A sind in der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase keine schweren UE aufgetreten.

In der Studie ILLUMINATE-B sind bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine schweren UE aufgetreten.

### **3.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In der Studie ILLUMINATE-A sind in der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase keine SUE aufgetreten.

Bis zum Datenschnitt am 30.06.2020 ist in der Studie ILLUMINATE-B bei einer Testperson ein SUE aufgetreten. Dabei handelt es sich um eine virale Infektion mit moderatem Schweregrad. Das SUE hat sich bis zum Datenschnitt zurückgebildet und die Medikation mit Lumasiran konnte uneingeschränkt erfolgen.

### **3.5.4 Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte**

In der Studie ILLUMINATE-A führte während der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase bei einer Person im Lumasiran-Arm jeweils ein UE der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit dem Preferred Term „Fatigue“ und in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit dem Preferred Term „Aufmerksamkeitsstörungen“ zum Abbruch der Studienmedikation. Im Placebo-Arm erlitt keine Person ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.

In der Studie ILLUMINATE-B erlitt keine Person ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte

### **3.5.5 Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse**

In den Studienprotokollen beider Studien waren als UE von klinischem Interesse „Erhöhung der ALT- und AST-Werte“, und „Schwere oder schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle“, „Reaktionen an der Injektionsstelle mit Recall-Phänomen“ oder „Reaktionen an der Injektionsstelle, die zu einer vorübergehenden oder einem dauerhaften Abbruch des Studienmedikaments führten“ festgelegt (siehe 2.3.4 Sicherheit). In der Studie ILLUMINATE-A sind laut Studienbericht keine UE von klinischem Interesse aufgetreten.

In der Studie ILLUMINATE-B sind laut Modul 4 des Herstellerdossiers bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine UE von klinischem Interesse aufgetreten. Angaben zu UE von klinischem Interesse sind im Studienbericht und in den zugehörigen Ergebnistabellen nicht enthalten.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lumasiran

Gemäß Fachinformation ist Lumasiran indiziert zur Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen. Die Fachinformation sieht die subkutane Injektion einmal monatlich mit einer Initialdosis Lumasiran für 3 Monate und einer Erhaltungsdosis einmal alle 3 Monate (bei Kindern > 10 kg Körpergewicht und Erwachsenen) bzw. einmal monatlich (bei Kindern unter 10 kg Körpergewicht) vor. Die jeweilige Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht [2].

In der Studie ILLUMINATE-A wurden 39 Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit PH1 eingeschlossen, wobei im Lumasiran-Arm die älteste Person 47 Jahre und im Placebo-Arm 60 Jahre alt war. In die Studie ILLUMINATE-B wurden 18 Kinder im Alter < 6 Jahre mit PH1 rekrutiert, wobei nur sehr wenige Kinder unter 2 Jahren (n = 4) eingeschlossen wurden. Es liegen somit Daten für Kinder und Erwachsene vor. Eine Aussage zu älteren Patientinnen und Patienten ist nicht möglich, allerdings beginnt die Erkrankung im Kindesalter und betrifft eher jüngere Personen. Die Studienteilnahme war darüber hinaus in der Studie ILLUMINATE-A ab Amendment 2 des Protokolls eingeschränkt auf Personen mit eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, die noch keine Leber- oder Nierentransplantation erhalten hatten und in Studie ILLUMINATE-B auf Personen mit eGFR  $\geq 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> und keiner bevorstehenden Leber- oder Nierentransplantation in den kommenden 6 Monaten. Es handelt sich hiermit um ein Patientenkollektiv mit einem geringen bzw. moderaten Schweregrad der PH1-Erkrankung und einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion. Patientinnen und Patienten mit systemischer Oxalose waren von den beiden Studien ausgeschlossen. Es lassen sich somit keine Aussagen für diese Patientenpopulation machen.

In die Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B war jeweils eine Person aus Deutschland eingeschlossen. Die übrigen Patientinnen und Patienten stammen größtenteils aus Europa und Nordamerika. Es ist daher von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### 4.2 Design und Methodik der Studie

#### ILLUMINATE-A

ILLUMINATE-A ist eine multizentrische, multinationale und doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei Erwachsenen und Kindern ( $\geq 6$  Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase, eine 6-monatige, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Behandlungsphase sowie eine 3-monatige einfach verblindete einarmige Extensionsphase und eine bis zu 51-monatige offene Extensionsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Lumasiran erhielten. Der in der Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt vom 6. November 2019 erfolgte nachdem alle Patientinnen und Patienten die 6-monatige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Die Rekrutierung der Studienpopulation ist abgeschlossen und die Studie dauert weiter an.

Das Studienprotokoll wurde durch 2 Protokollamendments modifiziert, wobei Amendment 2 nach Studienbeginn veröffentlicht wurde. Der pU macht keine Angabe, ob bereits Personen in die Studie eingeschlossen waren. Die wesentliche Änderung betraf das Ausschlusskriterium für eGFR, das von  $\leq 45$  zu  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> verändert wurde, um eine breitere Patientenpopulation in die

Studie rekrutieren zu können. Dadurch wurden 4 Personen (2 im Placebo-Arm, 2 im Lumasiran-Arm) mit einem höheren Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung eingeschlossen.

Insgesamt wurden 39 Personen eingeschlossen, die 2:1 auf die Behandlungsarme randomisiert wurden (26 im Lumasiran-Arm, 13 im Placebo-Arm). Die Randomisierung erfolgte über ein Interactive Response System (IRS), die Randomisierungsmethode wurde jedoch nicht dargelegt. Es erfolgte eine Stratifizierung für die mittlere Oxalatkonzentration der ersten zwei validen Erhebungen von 24h-Urinproben in der Screeningphase ( $> 1,70$  vs.  $\leq 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>). Hierzu wurde während der Screeningphase zunächst ein klinischer Assay (Mayo Clinic Laboratories) zur Messung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin und zur Stratifizierung der Patientinnen und Patienten verwendet. Nach der fünften Testperson wurde ein validierter PD-Assay (QPS Holdings LLC) zur Messung der Oxalatkonzentration und zur Stratifizierung verwendet. Die Oxalatkonzentration im 24h-Urin der ersten 5 Patientinnen und Patienten wurde daraufhin auch mit dem validierten Assay (QPS Holdings LLC) bestimmt. 3 Personen (1 im Placebo-Arm, 2 im Lumasiran-Arm), die in die Kategorie mit einer geringeren Oxalatkonzentration ( $\leq 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>) stratifiziert wurden, wären mit dem validierten Assay in die Kategorie mit einer höheren Oxalatkonzentration ( $> 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>) stratifiziert worden. Da die Stratifizierungsdiskrepanz zwischen den Behandlungsgruppen relativ ausgeglichen ist wird davon ausgegangen, dass dieses Vorgehen keinen verzerrenden Effekt auf die Studie hat. Dies zeigt sich auch in vergleichbaren Oxalatkonzentrationen im 24h-Urin zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

Studienteilnehmende im Lumasiran-Arm waren im Mittel 18,7 Jahre alt und im Placebo-Arm im Mittel 17,0 Jahre. Die größte Altersgruppe bildeten die 18- bis 65-Jährigen im Lumasiran-Arm und die 6- bis 12-Jährigen im Placebo-Arm. In beiden Studienarmen waren mehr männliche Studienteilnehmende. Die Mehrheit der Studienteilnehmenden wies eine gut erhaltene Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR-CKD-Stadien auf ( $> 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Nierensteine lagen bei 11 Personen im Interventionsarm (42,3 %) und 4 Personen im Kontrollarm (30,8 %) in den 12 Monaten vor Studieneinschluss vor. Nahezu alle Personen erhielten mindestens eine Begleitmedikation. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Begleittherapie von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen: Piperazinderivate (11,5 %) und Propionsäurederivate (15,4 %) wurden nur im Lumasiran-Arm eingenommen und von keiner Person im Placebo-Arm. 69,2 % der Personen im Placebo-Arm und 50 % der Personen im Lumasiran-Arm nahmen Pyridoxin ein. Dieser Unterschied lag schon zu Baseline vor und die Studienteilnehmenden sollten die Therapie mit Pyridoxin während der Behandlungsphase stabil halten. Insgesamt haben die geringen Unterschiede in den Baselinecharakteristika keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Die Therapie mit Lumasiran wurde in der Studie ILLUMINATE-A gemäß Fachinformation mit einer Initialdosis von einmal monatlich 3,0 mg/kg Lumasiran für 3 Monate und einer Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg einmal alle 3 Monate durchgeführt [2]. Es waren keine Dosisanpassungen erlaubt und lediglich eine Person im Lumasiran-Arm ließ eine Dosis aus.

Eine Testperson im Lumasiran-Arm brach die Studie vorzeitig ab, da die Eltern/Betreuungsperson die Studienteilnahme beendeten. Die Person hatte eine Nadelphobie und eine Blutentnahme nach der ersten Dosierung war nicht möglich, sodass sie keine weitere Dosis erhielt und zu Monat 3 aus der Studie ausschied. Eine weitere Testperson im Lumasiran-Arm unterbrach die Studienmedikation aufgrund von UE („Fatigue“ und „Aufmerksamkeitsstörungen“) nach der zweiten Dosis und führte die Behandlung zu Monat 3 fort. Die UE dauerten bis zur Visite zu Monat 6 an, bei welcher die Testperson entschied, die Studie aufgrund der UE abzubrechen. Insgesamt jedoch wurde die Verblindung während der 6-monatigen Behandlungsphase aufrechterhalten. Es traten bei

4 Testpersonen insgesamt 5 wesentliche Protokollverletzungen auf. Es bleibt unklar, in welchem Arm diese stattfanden. Es wird jedoch von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen.

#### Berichtsqualität

Die Beschreibungen zur Studiendurchführung, insbesondere der Erhebung und Auswertung der einzelnen Endpunkte sind in den eingereichten Unterlagen der Studie ILLUMINATE-A lückenhaft. So fehlen beispielsweise Angaben wie eine Schulung der Patientinnen / Patienten für die Sammlung des 24h-Urins abgelaufen ist und wie eine Schulung des Urintagebuches durchgeführt wurde, um einen standardisierten Ablauf über die Studienzentren sicherzustellen. Zudem bestand die Möglichkeit, dass die 24h-Urinsammlungen mithilfe eines Katheters gesammelt wurden. Jedoch ist nicht ersichtlich, ob und wie viele solcher Urinsammlungen stattfanden. Beim PedsQL bleibt z. B. unklar, welche altersspezifischen Fragebögen ausgefüllt wurden und ob beim Ausfüllen der PRO-Instrumente Hilfestellung durch Studienpersonal gewährt wurde. Aufgrund der sehr lückenhaft beschriebenen Operationalisierung der erhobenen Endpunkte, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass Unterschiede in der Erhebung zwischen den Zentren bzw. Ländern aufgetreten sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Maßgeblich hierfür ist das randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Studiendesign. Es wird davon ausgegangen, dass die Verblindung aufrechterhalten werden konnte – mit Ausnahme der beiden Personen, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen haben. Unsicherheiten hinsichtlich des Verzerrungspotentials ergeben sich auf Studienebene dennoch aus der fehlenden Angabe zur Methode der Erzeugung der Randomisierungssequenz. Insgesamt sind die Beschreibungen zu Studienplanung und Studiendurchführung lückenhaft. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die geringe Anzahl der in der Studie berücksichtigten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

#### **ILLUMINATE-B**

Die Studie ILLUMINATE-B ist eine einarmige, offene, multizentrische, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Lumasiran bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (jünger als 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion. Die Studie gliedert sich in Screeningphase, primäre Behandlungsphase (bis einschließlich Studienmonat 6) und eine Extensionsphase, die bis zu Monat 60 andauern kann. Der in der Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt erfolgte nachdem alle 18 eingeschlossenen und mit Lumasiran behandelten Patientinnen und Patienten die Visite zu Studienmonat 6 absolviert hatten. Die Rekrutierung der Studienpopulation ist abgeschlossen und die Studie dauert weiter an.

Zur Studie wurde ein Protokoll angefertigt, welches nach Aufnahme der Rekrutierung der Studienteilnehmenden zweimal verändert wurde. Die relevanten Änderungen betrafen u. a. die Erhöhung der Fallzahl, Aufnahme weiterer Endpunkte in die Extensionsphase, Klarstellungen zum Protokoll und Sicherheitsmaßnahmen aufgrund von COVID-19. Ausgehend von den zusammengefassten Darstellungen der Protokolländerungen in den Studienunterlagen ist bzgl. der Protokolländerungen von keiner Relevanz für die Interpretation der Ergebnisse für die Nutzenbewertung auszugehen.

Positiv hervorzuheben ist die vollständige Nachbeobachtung aller eingeschlossenen und mit Lumasiran therapierten Kinder. Bis zum Datenschnitt brach keine Testperson die Studienmedikation oder die Studie vorzeitig ab. Dies ermöglicht eine umfassende und vollständige Nachbeobachtung

aller in die Studie eingeschlossenen Kinder. Die Studienmedikation wurde von allen Studienteilnehmenden, wie vorgesehen, eingenommen und erfolgte fachinformationskonform. Ausgelassene Dosen an Lumasiran wurden für kein Kind berichtet.

Die deskriptiven Analysen zu Exposition gegenüber der Studienmedikation, Begleitmedikation und zum Auftreten von UE beziehen sich auf den Studienzeitraum bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2020. Dieser Zeitraum umfasst sowohl die primäre Behandlungsphase als auch für einen Teil der Patientinnen und Patienten die Extensionsphase. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte beziehen sich jedoch nicht auf ein kalendarisches Datum, sondern vielmehr auf einen relativen Zeitpunkt im Verlauf der Studie. So wurde sowohl für die Veränderung des Wachstums als auch für die Nierensteinereignisse jeweils der Bezugszeitraum der ersten 6 Monate unter Studienmedikation gewählt (primäre Behandlungsphase). Diese unterschiedlichen Zeiträume sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

### Berichtsqualität

Die Beschreibungen zur Studiendurchführung, insbesondere der Erhebung und Auswertung der einzelnen Endpunkte, sind in den eingereichten Unterlagen der Studie ILLUMINATE-B lückenhaft. So fehlen beispielsweise präzise Beschreibungen der Erhebungszeitpunkte der Spontanurinproben zur Bestimmung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten, welche Spontanurinproben zur Ermittlung des Baselinewerts herangezogen wurden, die Nennung der Untersuchenden und der eingesetzten Erhebungsinstrumente zur Erfassung der Anthropometrie oder Manuale und verwendete Versionen der Fragebögen zur Erfassung der Morbidität. Die Operationalisierung ist wegen fehlender Informationen (teils) unklar, sodass z. B. die „Veränderung des adaptiven Verhaltens“ nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnte. Aufgrund der sehr lückenhaft beschriebenen Operationalisierung der erhobenen Endpunkte, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass Unterschiede in der Erhebung zwischen den Zentren bzw. Ländern aufgetreten sind.

Die Studie ILLUMINATE-B ist eine unkontrollierte Studie. Eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotential der Studie als hoch bewertet. Der Stichprobenumfang ist gering und insbesondere in der Patientenpopulation der jungen Kinder (unter 2 Jahren) wurden nur sehr wenige Testpersonen rekrutiert und untersucht. Aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs können keine präzisen Ergebnisse generiert und keine verlässlichen Aussagen abgeleitet werden.

## **4.3 Mortalität**

Todesfälle wurden in den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B im Rahmen der Sicherheits-erfassung dokumentiert. In beiden Studien sind bis zum Datenschnitt keine Todesfälle aufgetreten. Diese Ergebnisse lassen jedoch keine abschließende Einschätzung zum Effekt von Lumasiran auf die Mortalität zu. Grundsätzlich war die Studie ILLUMINATE-A mit einer kontrollierten Phase von 6 Monaten und einem geringen Stichprobenumfang nicht darauf ausgelegt, langfristige Effekte auf die Mortalität zu beobachten. Aufgrund des unkontrollierten Designs in der Studie ILLUMINATE-B und des geringen Stichprobenumfangs ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Lumasiran auf die Mortalität bei Kindern unter 6 Jahren mit PH1 ebenfalls nicht möglich.



## 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU u. a. Daten zu Endpunkten vor, die sich aus der Oxalatkonzentration im 24h-Urin in der Studie ILLUMINATE-A bzw. im Spontanurin in der Studie ILLUMINATE-B ableiten. Als Laborparameter stellt die Oxalatkonzentration im Urin keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Beurteilung der Diagnostik und Therapiesteuerung erscheint die Oxalatkonzentration im Urin jedoch ein wichtiger Endpunkt zu sein und wird daher ergänzend dargestellt (siehe 2.2.2 Morbidität).

Für die Kategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu Nierensteinereignissen in beiden Studien vor. Da es sich in der Gesamtschau bei dem Endpunkt „Nierensteinereignisse“ um einen Endpunkt bestehend aus patientenrelevanten Komponenten und Komponenten unklarer Patientenrelevanz handelt, wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt (siehe 2.2.2 Morbidität).

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde für die Studie ILLUMINATE-A der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ und in der Studie ILLUMINATE-B „Veränderung des Wachstums“ für die Nutzenbewertung von Lumasiran herangezogen.

### Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

In der Studie ILLUMINATE-A wurde bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren die VAS des EQ-5D-5L und bei Personen im Alter von  $< 18$  Jahren die VAS des EQ-5D-Y zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes eingesetzt. Für die Auswertung wurden die Ergebnisse, die aus dem Einsatz der beiden VAS resultieren, gepoolt dargestellt. Laut SAP war eine Auswertung als Veränderung in der EQ-5D-VAS zwischen Baseline und Monat 6 mittels ANCOVA mit Behandlungsarm (Lumasiran vs. Placebo), Alter bei Screening und Baselinescore der VAS des EQ-5D-5L/-Y als Kovariaten geplant. Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ( $> 1,70$  vs.  $\leq 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) wurde in dem Modell nicht berücksichtigt. Die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 betrug im Lumasiran-Arm 3,8 (SD: 18,2) und im Placebo-Arm -2,0 (SD: 8,9). Ein Anstieg in der EQ-5D-VAS geht mit einer Verbesserung des selbst eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustands einher. Ergebnisse zum Gruppenunterschied der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 zwischen den Studienarmen liegen nicht vor. In Modul 4 legt der pU MMRM-Analysen zur Berechnung des Gruppenunterschieds der mittleren Veränderung in der EQ-5D-VAS vor, bei dem der korrespondierende Wert zu Baseline als kontinuierliche feste Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als feste Effekte sowie die Studienteilnehmenden als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind [1]. Die Kovariaten unterscheiden sich zwischen den Analysen und auch im MMRM wurde der Stratifizierungsfaktor nicht berücksichtigt. Es kann nicht nachvollzogen werden, warum die statistische Auswertung von der im SAP spezifizierten Analyse abweicht. Da die prä-spezifizierten Analysen zum Gruppenunterschied der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 6 nicht mit den Studienunterlagen vorgelegt wurden, kann nicht abgeschätzt werden inwiefern sich die Ergebnisse von den post hoc durchgeführten MMRM-Auswertungen unterscheiden. Zudem ist in der Ergebnisdarstellung der Veränderung von Monat 6 zu Baseline für die einzelnen Studienarme in den primären Ergebnistabellen nicht ersichtlich, ob es sich um die ANCOVA-Auswertung handelt. Auf die Darstellung der in Modul 4 präsentierten Post-hoc-Ergebnisse der MMRM-Analyse wird verzichtet. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-VAS möglich. Auswertungen sollten die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigen.



Zudem bestehen Unklarheiten beim Ausfüllen der EQ-5D-VAS: Das Studienpersonal konnte beim Ausfüllen helfen. Dies ist nicht im Protokoll festgelegt, sondern nur im Studienbericht beschrieben. Es ist unklar, ob somit in allen Zentren die gleiche Hilfe angeboten und gewährleistet wurde. Weiterhin ist unklar, ob bei unter 7-Jährigen die Kinder selbstständig die EQ-5D-VAS ausfüllten oder die Proxyversion der Eltern verwendet wurde.

Insbesondere aufgrund der beschriebenen Unklarheiten bezüglich der Analysen wird das Verzerrungspotential der EQ-5D-VAS als unklar bewertet.

### **Veränderung des Wachstums**

Die Veränderung des Wachstums wurde in der Studie ILLUMINATE-B als Veränderung der z-Scores der Körperlänge und des Körpergewichts zwischen Baseline und den betreffenden Post-Baseline-Erhebungen bzw. dem Mittelwert der Erhebungen zu Monat 3 bis 6 operationalisiert. Die Referenzpopulation, die zur Generierung der z-Scores herangezogen wurde, ist in den Studienunterlagen der Studie ILLUMINATE-B nicht prä-spezifiziert. Eine Begründung für die Wahl der Referenzpopulation aus den USA ist in Modul 4 des Herstellerdossiers nicht zu finden. Neben der Unsicherheit zur Auswahl der Referenzpopulation besteht Unsicherheit bezüglich der Erhebung der Anthropometrie. Die Messungen sind in den primären Studienunterlagen nur lückenhaft beschrieben. Weiterführende Dokumente, wie Manuale, Schulungsmaterial oder ähnliches hat der pU nicht vorgelegt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Durchführung der Erhebungen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, aber auch zwischen den Zentren unterscheiden. Mit dem Datenschnitt wurde eine Veränderung in anthropometrischen Parametern über einen Zeitraum von 6 Monaten vorgelegt. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob in diesem Zeitraum eine patientenrelevante Veränderung in der Anthropometrie abgebildet werden kann. Möglicherweise unterscheiden sich diese Zeiträume zur Abbildung von Veränderungen in der Anthropometrie hinsichtlich des Alters der in die Studie eingeschlossenen Personen.

Die untersuchten Kinder der Studie ILLUMINATE-B befinden sich im gesamten Untersuchungszeitraum bezüglich des Körpergewichts im Mittel unterhalb des Medians und hinsichtlich der Körpergröße entsprechen die Kinder im Mittel dem Median der Referenzpopulationen. Insgesamt zeigten sich keine oder nur geringe Veränderungen der z-Scores über die betrachtete 6-monatige Behandlungsphase.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

In der Studie ILLUMINATE-A wurden für die EQ-5D-VAS vom pU keine ausreichenden statistischen Analysen vorgelegt, um Unterschiede zwischen den Studienarmen beurteilen zu können. Das Verzerrungspotential wird als unklar eingestuft.

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich in der Studie ILLUMINATE-B in der 6-monatigen Behandlungsphase mit Lumasiran kaum oder nur geringe Veränderungen in den altersadjustierten anthropometrischen Parametern Körperlänge und Körpergewicht. Aufgrund des unkontrollierten Designs und des geringen Stichprobenumfangs ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Lumasiran auf die Morbidität bei Kindern unter 6 Jahren mit PH1 nicht möglich.

## 4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wurden in der Nutzenbewertung die in der Studie ILLUMINATE-A eingesetzten Fragebögen KDQOL-36 (bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren bei Screening) und PedsQL (bei Personen im Alter von  $< 18$  Jahren bei Screening) herangezogen.

### PedsQL

Das Instrument PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Der PedsQL besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore; Summenwert der physischen Gesundheit; Summenwert der psychosozialen Gesundheit) [42]. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

In Studienprotokoll und SAP war eine deskriptive Auswertung geplant. In Modul 4 legt der pU für den PedsQL die Veränderung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline mittels einer MMRM-Analyse vor. Der Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ( $> 1,70$  vs.  $\leq 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>) wurde in dem Modell nicht berücksichtigt. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der jeweiligen Skalenspannweite möglich. Auswertungen sollten die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigen.

Es bestehen Unklarheiten beim Ausfüllen des PedsQL: Das Studienpersonal konnte beim Ausfüllen helfen. Dies ist nicht im Protokoll festgelegt, sondern nur im Studienbericht beschrieben. Es ist unklar, ob somit in allen Zentren die gleiche Hilfe angeboten und gewährleistet wurde. Insgesamt wird das Verzerrungspotential daher für den PedsQL als unklar bewertet.

### KDQOL-36

Der KDQOL-36 wurde entwickelt, um die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankungen oder Dialyse zu erfassen. Er besteht aus zwei Subskalen des generischen Fragebogens SF-12 sowie drei krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Nierenerkrankung (PCS, MCS, Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung, Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben). Ein höherer Wert steht jeweils für eine bessere Lebensqualität [36]. Für den KDQOL-36 liegen keine Untersuchungen in der Patientenpopulation mit PH1 vor. Es ist unklar, ob eine Übertragung der psychometrischen Güte von Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtigen Nierenerkrankungen auf solche mit PH1 vorgenommen werden kann. In der Studie ILLUMINATE-A sind Patientinnen und Patienten mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion eingeschlossen, die noch keine Nierentransplantation erhalten haben.

In Studienprotokoll und SAP war eine deskriptive Auswertung geplant. Wie auch beim PedsQL legt der pU in Modul 4 eine MMRM-Analyse vor, bei der der Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung nicht berücksichtigt wurde. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der jeweiligen Skalenspannweite möglich. Auswertungen sollten die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigen. Auch hier bestehen Unklarheiten zum Ausfüllen wie beim PedsQL. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den KDQOL-36 als unklar bewertet.

## Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

In der Studie ILLUMINATE-A wurden für den PedsQL und den KDQOL-36 vom pU keine adäquaten statistischen Analysen vorgelegt, um Unterschiede zwischen den Studienarmen beurteilen zu können. Das Verzerrungspotential wird als unklar eingestuft. In der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben, sodass hierzu keine Einschätzung zur Patientenpopulation jünger als 6 Jahre möglich ist.

## 4.6 Sicherheit

### ILLUMINATE-A

In der Studie ILLUMINATE-A betrug die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen 5,6 Monate. Innerhalb der 6-monatigen Behandlungsphase trat bei 22 Personen (84,6 %) im Lumasiran-Arm und bei 9 Personen (69,2 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Es traten keine schwere UE und SUE in beiden Studienarmen auf. Im Lumasiran-Arm brach eine Person die Studienmedikation aufgrund eines UE ab. Der pU legt in seinem Dossier post hoc berechnete Relative Risiken und zugehörige p-Werte vor. Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors, daher erfolgt die Darstellung nur ergänzend im Anhang der Nutzenbewertung. Auf Basis der vorgelegten Auswertungen zeigen sich für keine Systemorganklasse und keinen Preferred Term statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten allerdings im Lumasiran-Arm bei 11 Personen (42 %) UE auf, aber bei keiner Person im Placebo-Arm. Die zu dieser Systemorganklasse zählenden Preferred Terms „Reaktion an der Injektionsstelle“, „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und „Erythem an der Injektionsstelle“ traten dementsprechend ebenfalls nur im Lumasiran-Arm auf, bei 6 Personen (23,1 %, Reaktion an der Injektionsstelle) bzw. jeweils 3 Personen (11,5 %, Schmerzen/Erythem an der Injektionsstelle). Gleiches gilt für die Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, Ereignisse dieser Systemorganklassen sind bei jeweils 3 Personen (11,5 %) im Lumasiran-Arm aufgetreten. Neben diesen deskriptiven Analysen legt der pU hierzu jedoch keine Berechnungen zu statistischer Signifikanz und Relativem Risiko vor.

Vom pU wurden a priori „Erhöhung der ALT- und AST-Werte“, und „Schwere oder schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle“, „Reaktionen an der Injektionsstelle mit Recall-Phänomen“ oder „Reaktionen an der Injektionsstelle, die zu einer vorübergehenden oder einem dauerhaften Abbruch des Studienmedikaments führten“ als UE von klinischem Interesse festgelegt. Es traten in der Studie ILLUMINATE-A keine UE von klinischem Interesse auf.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs können insbesondere seltene Sicherheitsereignisse nicht in der Studie abgebildet werden. Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer von UE nach Abbruch der Studienmedikation vor. Da nur eine Person die Studie ILLUMINATE-A abbrach, hat dies keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse.

## **ILLUMINATE-B**

In der Studie ILLUMINATE-B brach keine Testperson die Therapie mit Lumasiran bis zum Datenschnitt ab. Die mediane Behandlungszeit mit Lumasiran liegt bei 10,5 Monaten mit einer Spanne von 5,6 bis 13,4 Monaten.

Bei allen eingeschlossenen und mit Lumasiran behandelten Kindern ist bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2020 der Studie ILLUMINATE-B mindestens ein UE jeglichen Schweregrads aufgetreten. Schwere UE, UE, die zum Abbruch der Therapie führten, oder UE von klinischem Interesse sind bis zum Datenschnitt nicht aufgetreten. Eine Testperson erlitt ein SUE, eine virale Infektion mit moderatem Schweregrad.

Der geringe Stichprobenumfang der Studie ILLUMINATE-B erschwert die präzise Einschätzung der Sicherheit von Lumasiran. Insbesondere seltene Sicherheitsereignisse können in der Studie nicht abgebildet werden. Zudem liegen für die Patientenpopulation der Kinder unter 6 Jahren keine vergleichenden Ergebnisse zur Sicherheit vor.

Das Auftreten von Langzeitsicherheitsereignissen kann möglicherweise mit der 6-monatigen Beobachtungszeit in den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B nicht erhoben werden. Laut EPAR wird das Sicherheitsprofil von Lumasiran auf Basis der pivotalen Studie und den supportiven Studien als akzeptabel angesehen [21]. Die wichtigsten Sicherheitsbedenken sind Reaktionen an der Injektionsstelle, Bauchschmerzen und das erhöhte Risiko einer metabolischen Azidose bei Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Endstadium. Die möglichen Auswirkungen der Behandlung auf die Leber sowie die Langzeitsicherheit (> 1 Jahr) werden durch laufende und geplante Studien weiter untersucht [21].

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Bei niedrigem Verzerrungspotential traten in der Studie ILLUMINATE-A bei gleichen Beobachtungszeiten insgesamt numerisch bei mehr Personen aus dem Interventionsarm UE im Vergleich zum Kontrollarm auf. Hierbei handelt es sich um UE von mildem und/oder moderatem Schweregrad. Schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Therapie führten, oder UE von klinischem Interesse, traten während der 6-monatigen Behandlungsphase nicht auf. Im Lumasiran-Arm traten besonders häufig in den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ UE auf, wohingegen im Placebo-Arm kein UE dieser Systemorganklassen auftrat. Aufgrund der geringen Stichprobe ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert.

Bei allen Patientinnen und Patienten der Studie ILLUMINATE-B traten während der Therapie mit Lumasiran UE jeglichen Schweregrads auf. Schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Therapie führten, oder UE von klinischem Interesse, traten nicht oder nur vereinzelt auf. Sicherheitsereignisse unter der Therapie mit Lumasiran beschränken sich somit vorwiegend auf UE von mildem und/oder moderatem Schweregrad. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential hoch eingeschätzt. Die Aussagekraft ist zusätzlich durch den limitierten Stichprobenumfang reduziert.

Eine abschließende Bewertung des Sicherheitsprofils von Lumasiran ist aufgrund der geringen Stichproben nicht möglich.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumasiran soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hyperoxalurie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Lumasiran ist zugelassen für die Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen. Die Nutzenbewertung von Lumasiran basiert auf den zulassungsbegründenden Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B. Es handelt sich bei der Studie ILLUMINATE-A um eine multizentrische, multinationale, randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei Erwachsenen und Kindern (älter als 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion. Die Studie ILLUMINATE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (jünger als 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion.

Die Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-A werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 32) unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Lumasiran ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

*Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A*

| Endpunkt   | Lumasiran (N = 26) vs. Placebo (N = 13) | Effekt            |
|--|---|-------------------|
| <b>Mortalität</b>  |   |                   |
| Todesfälle <sup>1)</sup> , n (%)   | 0 vs. 0                                 | $\leftrightarrow$ |
| <b>Morbidität</b>  |   |                   |
| <b>Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS<sup>2)</sup></b>                         |   |                   |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline, MW (SD)<br>LS-Mean-Differenz <sup>3)</sup> [95%-KI]; p-Wert | 3,8 (18,2) vs. -2,0 (8,9)<br>k. A.      | -                 |
| <b>Lebensqualität</b>  |   |                   |
| <b>PedsQL<sup>4)</sup></b>   |   |                   |
| <b>Gesamtscore<sup>5)</sup></b>  |   |                   |
| Baseline, MW (SD)  | 77,2 (18,7) vs. 87,0 (14,9)             | n. b.             |
| Monat 6, MW (SD)   | 82,1 (16,0) vs. 88,2 (12,6)             |                   |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]                                  | k. A.                                   |                   |
| LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>                               | k. A.                                   |                   |
| <b>Summenskala der psychosozialen Gesundheit<sup>5)</sup></b>                                |   |                   |
| Baseline, MW (SD)  | 73,0 (21,7) vs. 88,1 (11,6)             | n. b.             |
| Monat 6, MW (SD)   | 80,8 (15,7) vs. 86,7 (12,3)             |                   |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]                                  | k. A.                                   |                   |
| LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>                               | k. A.                                   |                   |
| <b>Physische Funktion<sup>5)7)</sup></b>   |   |                   |
| Baseline, MW (SD)  | 85,2 (20,5) vs. 84,8 (21,9)             | n. b.             |
| Monat 6, MW (SD)   | 84,4 (19,5) vs. 91,0 (13,9)             |                   |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]                                  | k. A.                                   |                   |
| LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>                               | k. A.                                   |                   |

| Endpunkt  | Lumasiran (N = 26) vs.<br>Placebo (N = 13)                                   | Effekt |
|---|--|--------|
| <i>Emotionale Funktion</i> <sup>5)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>  | 68,5 (22,4) vs. 85,0 (17,6)<br>83,3 (17,6) vs. 86,9 (17,9)<br>k. A.<br>k. A. | n. b.  |
| <i>Soziale Funktion</i> <sup>5)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>   | 82,3 (21,1) vs. 92,9 (15,0)<br>91,3 (12,6) vs. 90,0 (14,1)<br>k. A.<br>k. A. | n. b.  |
| <i>Schulische Funktion</i> <sup>5)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>  | 68,1 (27,3) vs. 86,4 (9,5)<br>67,9 (23,5) vs. 83,1 (11,3)<br>k. A.<br>k. A.  | n. b.  |
| <b>KDQOL-36</b> <sup>8)</sup>   |  |        |
| <i>PCS</i> <sup>9)10)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>   | 50,4 (6,3) vs. 52,2 (8,2)<br>48,6 (10,5) vs. 53,3 (7,2)<br>k. A.<br>k. A.    | n. b.  |
| <i>MCS</i> <sup>9)10)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>   | 52,3 (12,1) vs. 56,0 (3,8)<br>53,2 (8,6) vs. 50,6 (9,0)<br>k. A.<br>k. A.    | n. b.  |
| <i>Krankheitslast der Nierenerkrankung</i> <sup>11)12)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>                      | 65,1 (23,8) vs. 68,8 (33,1)<br>71,9 (27,4) vs. 71,3 (31,8)<br>k. A.<br>k. A. | n. b.  |
| <i>Symptome und Probleme der Nierenerkrankung</i> <sup>11)12)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>               | 76,5 (29,9) vs. 88,6 (11,0)<br>87,3 (17,9) vs. 90,5 (16,4)<br>k. A.<br>k. A. | n. b.  |
| <i>Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben</i> <sup>10)11)</sup><br>Baseline, MW (SD)<br>Monat 6, MW (SD)<br>Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>6)</sup> , MW [95%-KI]<br>LS-Mean-Differenz <sup>6)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup> | 84,1 (16,5) vs. 93,1 (7,1)<br>87,5 (15,5) vs. 88,8 (16,9)<br>k. A.<br>k. A.  | n. b.  |
| <b>Sicherheit</b>   |  |        |
| Schwere UE <sup>13)</sup> , n (%)   | 0 vs.0   | ↔      |
| SUE, n (%)  | 0 vs.0   | ↔      |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)   | 1 (3,8) vs.0   | n. b.  |
| UE von klinischem Interesse, n (%)  | 0 vs. 0  | ↔      |



- <sup>1)</sup> Todesfälle sind im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben worden.
- <sup>2)</sup> Bei Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren wurde die VAS des EQ-5D-5L und bei Patientinnen und Patienten im Alter von  $< 18$  Jahren die VAS des EQ-5D-Y eingesetzt. Wertebereich von 0–100, höhere Werte repräsentieren einen besseren Gesundheitszustand. Angaben lagen zu Baseline im Lumasiran-Arm von 24/26, im Placebo-Arm von 12/13 Personen und zu Monat 6 im Lumasiran-Arm von 23/26 und im Placebo-Arm von 11/13 Personen vor.
- <sup>3)</sup> Effektschätzer für die a priori geplante ANCOVA mit Behandlungsarm (Lumasiran oder Placebo), Alter bei Screening und Baseline-VAS als Kovariaten konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung wurde in dem Modell nicht berücksichtigt.
- <sup>4)</sup> Der PedsQL wurde bei Personen im Alter von  $< 18$  Jahren (bei Screening) eingesetzt; höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.
- <sup>5)</sup> Angaben lagen zu Baseline im Lumasiran-Arm von 13/14, im Placebo-Arm von 7/8 Personen und zu Monat 6 im Lumasiran-Arm von 12/14, im Placebo-Arm von 8/8 Personen vor.
- <sup>6)</sup> In der post hoc durchgeführten MMRM-Analyse wurde der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ( $> 1,70$  vs.  $\leq 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) nicht berücksichtigt. Daher werden die aus dem Modell resultierenden Ergebnisse nicht dargestellt.
- <sup>7)</sup> Es liegen keine Angaben zur Summenskala „Körperliche Gesundheit“ vor. Da die Domäne „Physische Funktionsskala“ (8 Items) gleich der Summenskala „Körperliche Gesundheit“ (8 Items) ist, wird auf eine separate Darstellung verzichtet.
- <sup>8)</sup> KDQOL-36 wurde bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren (bei Screening) eingesetzt.
- <sup>9)</sup> Normbasierte PCS- und MCS-Scores dargestellt, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.
- <sup>10)</sup> Angaben lagen zu Baseline im Lumasiran-Arm von 11/12, im Placebo-Arm von 5/5 Personen und zu Monat 6 im Lumasiran-Arm von 12/12, im Placebo-Arm von 5/5 Personen vor.
- <sup>11)</sup> Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.
- <sup>12)</sup> Angaben lagen zu Baseline im Lumasiran-Arm von 12/12, im Placebo-Arm von 5/5 Personen und zu Monat 6 im Lumasiran-Arm von 12/12, im Placebo-Arm von 5/5 Personen vor.
- <sup>13)</sup> Definiert als: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension – Youth; k. A.: keine Angabe; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; PCS: Physical Component Summary; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

Die Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-B werden in Tabelle 33 zusammengefasst. Alle dargestellten Ergebnisse unterliegen aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns einem hohen Verzerrungspotential und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-B

| Endpunkt  | Lumasiran<br>N =18 |
|---|--------------------|
| <b>Mortalität</b>                                       |                    |
| Todesfälle <sup>1)</sup> , n (%)                        | 0                  |
| <b>Morbidität</b>                                       |                    |
| <b>Veränderung des Wachstums</b>                        |                    |
| <i>Körpergröße z-Score</i>                              |                    |
| Baseline <sup>2)3)</sup> , MW (SD)                      | -0,09 (1,14)       |
| Veränderung Monat 1 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,09 (0,11)        |
| Veränderung Monat 2 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,18 (0,10)        |
| Veränderung Monat 3 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,19 (0,11)        |
| Veränderung Monat 4 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,15 (0,16)        |
| Veränderung Monat 5 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,06 (0,12)        |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,14 (0,09)        |
| <i>Körpergewicht z-Score</i>                            |                    |
| Baseline <sup>2)3)</sup> , MW (SD)                      | -0,63 (1,29)       |
| Veränderung Monat 1 zu Baseline, MW (SEM)               | -0,01 (0,05)       |
| Veränderung Monat 2 zu Baseline, MW (SEM)               | -0,04 (0,06)       |
| Veränderung Monat 3 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,08 (0,05)        |
| Veränderung Monat 4 zu Baseline, MW (SEM)               | -0,03 (0,06)       |
| Veränderung Monat 5 zu Baseline, MW (SEM)               | -0,08 (0,09)       |
| Veränderung Monat 6 zu Baseline, MW (SEM)               | 0,06 (0,08)        |
| <b>Sicherheit</b>                                       |                    |
| Schwere UE <sup>2)</sup> , n (%)                        | 0                  |
| SUE, n (%)  | 1 (5,6)            |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) | 0                  |
| UE von klinischem Interesse, n (%)                      | 0                  |

<sup>1)</sup> Todesfälle sind im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben worden.

<sup>2)</sup> Baseline ist der letzte Messwert vor Gabe der ersten Dosis Lumasiran.

<sup>3)</sup> Wurden mehrere Messwerte zu einer Visite erhoben, so wurde der Mittelwert der Messwerte herangezogen. Es wurden nur Erhebungen zu geplanten Visiten berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Definiert als: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **Anylam Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lumasiran (Oxlumo) Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ 1 in allen Altersgruppen; Modul 4A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.01.2021.
2. **Anylam Netherlands.** Fachinformation Oxlumo 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung [online]. 2020. [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. **Anylam Pharmaceuticals.** Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studie ALN-GO1-004 (ILLUMINATE-B) im Rahmen der Dossiererstellung für die Nutzenbewertung von Lumasiran [unveröffentlicht]. 2020.
4. **Anylam Pharmaceuticals.** Detaillierte Darstellung sämtlicher Subgruppenanalysen der Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) [unveröffentlicht]. 2020.
5. **Anylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-A: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study with an extended dosing period to evaluate the efficacy and safety of Lumasiran in children and adults with primary hyperoxaluria type 1 (ALN-GO1-003): clinical study protocol, amendment 2 [unveröffentlicht]. 19.03.2019.
6. **Anylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-A: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study with an extended dosing period to evaluate the efficacy and safety of Lumasiran in children and adults with primary hyperoxaluria type 1 (ALN-GO1-003): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
7. **Anylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-A: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study with an extended dosing period to evaluate the efficacy and safety of Lumasiran in children and adults with primary hyperoxaluria type 1 (ALN-GO1-003): clinical study report: tables, figures and graphs [unveröffentlicht]. 2020.
8. **Anylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-A: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study with an extended dosing period to evaluate the efficacy and safety of Lumasiran in children and adults with primary hyperoxaluria type 1 (ALN-GO1-003): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
9. **Anylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-B: An open-label study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumasiran in infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: clinical study protocol, amendment 2 [unveröffentlicht]. 2020.
10. **Anylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-B: An open-label study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumasiran in infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
11. **Anylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-B: An open-label study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumasiran in infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: clinical study report section 14: tables, figures and graphs [unveröffentlicht]. 2020.

12. **Alnylam Pharmaceuticals.** ILLUMINATE-B: An open-label study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumasiran in infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
13. **Alnylam Pharmaceuticals.** Nachberechnungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studie ALN-GO1-003 (ILLUMINATE-A) im Rahmen der Dossiererstellung für die Nutzenbewertung von Lumasiran [unveröffentlicht]. 2020.
14. **Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, Rempfort A, Szeifert L, et al.** Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *J Psychosom Res* 2006;60(5):495-504.
15. **Bergfors S, Åström M, Burström K, Egmar AC.** Measuring health-related quality of life with the EQ-5D-Y instrument in children and adolescents with asthma. *Acta Paediatr* 2015;104(2):167-173.
16. **Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, et al.** Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:94.
17. **Burström K, Bartonek Å, Broström EW, Sun S, Egmar AC.** EQ-5D-Y as a health-related quality of life measure in children and adolescents with functional disability in Sweden: testing feasibility and validity. *Acta Paediatr* 2014;103(4):426-435.
18. **Chao S, Yen M, Lin TC, Sung JM, Wang MC, Hung SY.** Psychometric properties of the Kidney Disease Quality of Life-36 Questionnaire (KDQOL-36). *West J Nurs Res* 2016;38(8):1067-1082.
19. **Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al.** Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27(5):1729-1736.
20. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol* 2006;31(7):698-702.
21. **European Medicines Agency (EMA).** Oxlumio (Lumasiran): European public assessment report EMEA/H/C/005040/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
22. **EuroQol Research Foundation.** EQ-5D-Y User Guide: How to apply, score, and present results from the EQ-5D-Y, Version 2.0 [online]. Rotterdam (NED): EuroQol; 2020. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2020/09/EQ-5D-Y-User-Guide\\_version-2.0.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2020/09/EQ-5D-Y-User-Guide_version-2.0.pdf).
23. **Goldstein SL, Graham N, Warady BA, Seikaly M, McDonald R, Burwinkle TM, et al.** Measuring health-related quality of life in children with ESRD: performance of the generic and ESRD-specific instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). *Am J Kidney Dis* 2008;51(2):285-297.

24. **Hays R, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Amin N, Carter WB, et al.** Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: a manual for use and scoring. Santa Monica: RAND; 1997.
25. **Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB.** Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res* 1994;3(5):329-338.
26. **Hoppe B.** Urolithiasis und Nephrokalzinose bei Kindern und Jugendlichen [online]. In: e.Medpedia. Springer; 2019. [Zugriff: 11.02.2021].  
URL: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/uroolithiasis-und-nephrokalzinose-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6\\_240](https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/uroolithiasis-und-nephrokalzinose-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_240).
27. **Hoppe B, Beck BB, Milliner DS.** The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75(12):1264-1271.
28. **Kenworthy L, Case L, Harms MB, Martin A, Wallace GL.** Adaptive behavior ratings correlate with symptomatology and IQ among individuals with high-functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010;40(4):416-423.
29. **Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT.** Validation of the KDQOL-SF: a dialysis-targeted health measure. *Qual Life Res* 2002;11(5):437-447.
30. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al.** 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002(246):1-190.
31. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612.
32. **Mateti UV, Nagappa AN, Attur RP, Nagaraju SP, Mayya SS, Balkrishnan R.** Cross-cultural adaptation, validation and reliability of the South Indian (Kannada) version of the Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL-36) instrument. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(6):1246-1252.
33. **Matos V, Van Melle G, Werner D, Bardy D, Guignard JP.** Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis* 1999;34(2):e1.
34. **Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC.** Primary Hyperoxaluria Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. (Eds). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2017.
35. **Pakpour AH, Nourozi S, Molsted S, Harrison AP, Nourozi K, Fridlund B.** Validity and reliability of short form-12 questionnaire in Iranian hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2011;5(3):175-181.
36. **Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD.** Psychometric properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71(4):461-468.
37. **Pepperdine CR, McCrimmon AW.** Test review: Vineland Adaptive Behavior Scales, third edition (Vineland-3) by Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. *Canadian Journal of School Psychology* 2017;33(2):157-163.

38. **Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, et al.** Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res* 2010;19(6):887-897.
39. **Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al.** New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629-637.
40. **Sparrow SS.** Vineland Adaptive Behavior Scales. In: Kreutzer JS, Deluca J, Caplan B (Eds). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York: Springer; 2011. S. 2618-2621.
41. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med* 2002;25(2):175-193.
42. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-139.
43. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):714-725.
44. **Verstraete J, Lloyd A, Scott D, Jelsma J.** How does the EQ-5D-Y proxy version 1 perform in 3, 4 and 5-year-old children? *Health Qual Life Outcomes* 2020;18(1):149.
45. **Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD.** A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-233.
46. **Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al.** Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res* 2010;19(6):875-886.

## Anhang

Tabelle 34: UE mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in einem Studienarm inkl. Relativen Risiken in der Studie ILLUMINATE-A – Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 06.11.2019

| MedDRA-Systemorganklasse<br>Preferred Term <sup>1)</sup>                      | Lumasiran<br>N = 26<br>n (%) | Placebo<br>N = 13<br>n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup> |
|---|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                | <b>4 (15,4)</b>              | <b>1 (7,7)</b>             | <b>2,00 [0,25; 16,13]; 0,50</b>   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>           | <b>11 (42,3)</b>             | <b>0</b>                   | <b>k. A.<sup>3)</sup></b>         |
| Erythem an der Injektionsstelle   | 3 (11,5)                     | 0                          | k. A. <sup>3)</sup>               |
| Schmerzen an der Injektionsstelle   | 3 (11,5)                     | 0                          | k. A. <sup>3)</sup>               |
| Reaktion an der Injektionsstelle  | 6 (23,1)                     | 0                          | k. A. <sup>3)</sup>               |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                | <b>11 (42,3)</b>             | <b>5 (38,5)</b>            | <b>1,10 [0,48; 2,50]; 0,82</b>    |
| Rhinitis  | 2 (7,7)                      | 2 (15,4)                   | 0,50 [0,08; 3,16]; 0,46           |
| Infektion der oberen Atemwege   | 2 (7,7)                      | 2 (15,4)                   | 0,50 [0,08; 3,16]; 0,46           |
| <b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | <b>2 (7,7)</b>               | <b>2 (15,4)</b>            | <b>0,50 [0,08; 3,16]; 0,46</b>    |
| <b>Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen</b>                | <b>5 (19,2)</b>              | <b>2 (15,4)</b>            | <b>1,25 [0,28; 5,59]; 0,77</b>    |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>7 (26,9)</b>              | <b>3 (23,1)</b>            | <b>1,17 [0,36; 3,79]; 0,80</b>    |
| Kopfschmerzen   | 3 (11,5)                     | 3 (23,1)                   | 0,50 [0,12; 2,14]; 0,35           |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>  | <b>3 (11,5)</b>              | <b>0</b>                   | <b>k. A.<sup>3)</sup></b>         |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>             | <b>2 (7,7)</b>               | <b>2 (15,4)</b>            | <b>0,50 [0,08; 3,16]; 0,46</b>    |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                         | <b>3 (11,5)</b>              | <b>0</b>                   | <b>k. A.<sup>3)</sup></b>         |

<sup>1)</sup> Erleidet eine Testperson mehr als ein UE in den entsprechenden Systemorganklassen oder Preferred Terms, so wurde die betreffende Person nur einmal in der entsprechenden Kategorie gezählt.

<sup>2)</sup> Angaben zu RR werden ausschließlich in Modul 4 präsentiert und konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers wurden die RR und die dazugehörigen p-Werte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Angaben, welche Faktoren im Cochran-Mantel-Haenszel-Test berücksichtigt wurden, liegen nicht vor.

<sup>3)</sup> Für diese Systemorganklassen oder Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom pU vorgelegt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.