Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tafamidis Meglumin (Vyndaqel®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Specialty UK Limited

Modul 4 A

Symptomatische familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.12.2011

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 20
4.2.1 Fragestellung 20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 24
4.2.3 Informationsbeschaffung 26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 33
4.2.5.3 Meta-Analysen 40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 49
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 56
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 56
4.3.1.3.1.1 Neurologische Einschränkungen (NIS-LL) – RCT 56
4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) – RCT 62
4.3.1.3.1.3 Ernährungszustand (mBMI) – RCT 65
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT 69
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 73
4.3.1.3.2.1 Neurologische Einschränkungen (NIS-LL) – RCT 73

4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) – RCT 76
4.3.1.3.2.3 Ernährungszustand (mBMI) – RCT 78
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 79
4.3.2 Weitere Unterlagen 82
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 82
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 82
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 83
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 83
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 83
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 86
4.3.2.2 Nicht-randomisierte vergleichende Studien 86
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht-randomisierte vergleichende Studien 86
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht-randomisierten vergleichenden Studien 87
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht-randomisierten vergleichenden Studien 87
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht-randomisierte vergleichende Studien 87
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht-randomisierte vergleichende Studien 88
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 88
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 89
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 90
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 91
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 92
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 93
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 94
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 95
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 100
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 101
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen 101
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 114
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 114
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 117
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 117
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 120
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 121
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 122
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 142
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 142
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht-randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 142
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 144
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 144

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 146
4.7 Referenzliste 147
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 153
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 154
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 158
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien 159
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien 160
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 161
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 179

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis 15

Tabelle 4-2: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis 25

Tabelle 4-3: Geschätzte jährliche Rate der Veränderung patientenrelevanter Endpunkte bei unbehandelten TTR-FAP-Patienten, Studie Fx1A-OS-001 38

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1) 53

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2) 53

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleitmedikation) 54

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Disposition) 54

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56

Tabelle 4-16: Operationalisierung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) 57

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58

Tabelle 4-18: Ergebnisse für neurologische Einschränkugen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ausgangswert und Endwert) 59

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Anzahl der *Responder* (Patienten mit einem NIS-LL Veränderung <2) nach 18 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-21: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL)..... 62
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 63
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ausgangswert und Endwert)..... 64
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse der ITT-Population und der *Efficacy Evaluable* Population)..... 64
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Ernährungszustandes (mBMI)..... 66
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Ernährungszustand (mBMI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 67
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Ernährungszustand (mBMI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ausgangswert und Endwert)..... 67
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustands (mBMI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 68
Tabelle 4-29: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen..... 70
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 70
Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 71
Tabelle 4-32: Die am häufigsten (>5% der Patienten) dokumentierten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 72
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 74
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 74
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Anzahl der *Responder* (NIS-LL <2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 75
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Anzahl der *Responder* (NIS-LL <2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 75
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 76
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 77
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 77

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter für die Veränderung des Ernährungszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 83
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 84
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 84
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 85
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 85
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht-randomisierte vergleichende Interventionsstudien 87
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 87
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht-randomisierte vergleichende Studien 88
Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen 90
Tabelle 4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen 91
Tabelle 4-52: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 93
Tabelle 4-53: Studienpool – weitere Untersuchungen 94
Tabelle 4-54: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 96
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen 98
Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (Teil 1) 98
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (Teil 2) 98
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleitmedikation) 99
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Disposition) 99
Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 101
Tabelle 4-61: Operationalisierung der Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL 102
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für die neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL – weitere Untersuchungen 102

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL (vom Ausgangswert der Fx-005) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 104

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL (Ausgangswert der Fx-006) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 104

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Anzahl der *Responder* (Patienten mit einem NIS-LL Veränderung <2) nach 12 Monaten aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 105

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 105

Tabelle 4-67: Operationalisierung der Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL . 106

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL – weitere Untersuchungen 106

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL (vom Ausgangswert der RCT Fx-005) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 107

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL (vom Ausgangswert der Studie Fx-006) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 107

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 108

Tabelle 4-72: Operationalisierung der Veränderung des mBMI 108

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für die Veränderung des mBMI – weitere Untersuchungen 109

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Veränderung des mBMI (Ausgangswert der RCT Fx-005) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 110

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung des mBMI (Ausgangswert der Studie Fx-006) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 110

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die eränderung des mBMI aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 111

Tabelle 4-77: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 111

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 112

Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 112

Tabelle 4-80: Die am häufigsten (>5% der Patienten) dokumentierten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 113

Tabelle 4-81: Die am häufigsten (>5% der Patienten) dokumentierten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 114

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 121

Tabelle 4-83: Auswahl typischer Symptome der Neurodegeneration bei familiärer Amyloipolyneuropathie vom Transthyretin-Typ 126

Tabelle 4-84: Stadien der familiären Amyloipolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (Coutinho et al., 1980) 127

Tabelle 4-85: Jährliche Rate der Veränderung (*Least Square*-Mittelwert) vom Ausgangswert der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den Patientengruppen im Vergleich zu unbehandelten Patienten der Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 134

Tabelle 4-86: Veränderung (LS-Mittelwert) vom Ausgangswert der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den Patientengruppen über den Behandlungszeitraum von 18 Monaten 135

Tabelle 4-87: Endpunktbezogene Quantifizierung des Zusatznutzens 139

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 141

Tabelle 4-89: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen 146

Tabelle 4-90 (Anhang): Im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* identifizierte Studien 155

Tabelle 4-91 (Anhang): In clinicaltrials.gov identifizierte Studien 155

Tabelle 4-92 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 159

Tabelle 4-93 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 160

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fx-005 162

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fx1A-201 169

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fx-006 174

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fx-005 180

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fx1A-201 198

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fx-006 216

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Korrelation der patientenrelevanten Endpunkte mit den Stadien der TTR-FAP (Korrelationsstudie Fx1A-001) 37

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen 92

Abbildung 4: Verzögerung der Progression der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) bei Val30Met-Patienten 136

Abbildung 5: Verzögerung der Progression der Lebensqualität (TQoL) bei Val30Met-Patienten 137

Abbildung 6: *Flow-Chart* der RCT Fx-005 168

Abbildung 7: *Flow-Chart* der Studie Fx1A-201 173

Abbildung 8: *Flow-Chart* der Studie Fx-006 178

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Arg104His	Aminosäureaustausch Arginin→Histidin an Position 104
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPN	Diabetische Periphere Neuropathie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
LTx	Lebertransplantation
mBMI	Modifizierter Body Mass Index
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score-Lower Limb
OR	Odds Ratio
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T4	Thyroxin
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
Thr119Met	Aminosäureaustausch Threonin→Methionin an Position 119
TQoL	Total Quality of Life

Abkürzung	**Bedeutung**
TPG	Transplantationsgesetz
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Transthyretin (Protein)
TTR	Transthyretin (Gen)
TTR-FAP	Familiäre Amyloid Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ
UA	Unterausschuss
Val30Met	Aminosäureaustausch Valin→Methionin an Position 30
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

Für Arzneimittel, die 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 zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Tafamidis Meglumin (Vyndaqel®) ist die erste und einzige zugelassene Therapie zur Behandlung der symptomatischen familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 1,1 pro 100.000 Einwohner in Europa (Orphanet, 2011) wurde Tafamidis zur Behandlung der TTR-FAP von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ausgewiesen (EU orphan designation number: EU/3/06/401(Commission of the European Communities, 2006, EMA Committee for Orphan Medicinal Products, 2009). Gemäß §12 VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011) wurde der Zusatznutzen von Tafamidis durch die Zulassung anhand der vorgelegten Daten aus klinischen Studien mit Tafamidis gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit einer Transthyretin-Amyloidose und symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I, mit Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit, belegt. In Übereinstimmung mit Artikel 14(8) Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union, 2004) und Part II.6 Annex I der Direktive 2001/83/EC (European Parliament and the Council of the European Union, 2001) wurde mit der Begründung „*that the indication for which the medicinal product in question is intended is encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence / data on the safety and efficacy of the medicinal product*“ eine Zulassung unter “Außergewöhnlichen Umständen” erteilt (European Medicines Agency, 2011).

Ziel der vorliegenden Bewertung ist, das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis bei der Behandlung der TTR-FAP in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu quantifizieren.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Indikationsgebiet. Im Rahmen der Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 17. August 2011 wurde *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Welke et al., 2011); Modul 3, Abschnitt 3.1.3). Im strengen Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses und nach den Standards der evidenzbasierten Medizin existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zur symptomatischen *Best Supportive Care* gegeben und die supportive symptomatische Therapie nicht ersetzen. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte neurologische Einschränkungen gemessen an der *Neuropathy Impairment Score – Lower Limb* (NIS-LL) Skala, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Total Quality of Life*, TQoL) gemessen anhand des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen, Ernährungszustand gemessen anhand des modifizierten *Body Mass Index* (mBMI) sowie der Rate der unerwünschten Ereignisse. Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte sowie deren Validität und Patientenrelevanz ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben. Die Bewertung soll,

sofern in der äußerst seltenen Indikation möglich, auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (RCT) erfolgen, die, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Daneben werden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht-kontrollierte Studien, insbesondere um die Grundlage der Zulassungsentscheidung abzubilden und die Vollständigkeit der zu Tafamidis vorhandenen Evidenz zu dokumentieren, als unterstützende Evidenz präsentiert.

Datenquellen

Der Zusatznutzen von Tafamidis gilt gemäß § 12 VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011) für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt. Die der Zulassung zugrundeliegenden Studien bilden somit auch die Grundlage dieses Dossiers, in dem das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der alleinigen Gabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wird.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit Tafamidis für die Bewertung berücksichtigt werden, wurde darüber hinaus eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung relevante Studien wurden mittels prädefinierten Einschlusskriterien selektiert. Diese Kriterien grenzen Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanten Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis

Kategorie	**Prädefinierte Einschlusskriterien**
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) im Stadium I
Intervention (I)	Behandlung mit Tafamidis 20 mg Weichkapseln
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo / *Best Supportive Care*
Endpunkte (O)	Mindestens **einer** der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: 1. Neurologische Einschränkung gemessen an der *Neuropathy Impairment Score – Lower Limb* (NIS-LL) Skala 2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Total Quality of Life*, TQoL) gemessen anhand des Norfolk *Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen 3. Ernährungszustand gemessen anhand des modifizierten *Body Mass Index* (mBMI) 4. Rate der unerwünschten Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT); unterstützende Evidenz aus nicht-randomisierten Studien
Studiendauer	Mindestens ein Jahr
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-*Statements* genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen.

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

Die Bewertung der Aussagekraft erfolgte in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien. Bei der Bewertung des Verzerrungspotential jeder der eingeschlossenen Studie wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 untersucht (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des CONSORT-*Statements* für RCT bzw. STROBE-*Statements* für nicht-randomisierte Studien beschrieben. Die Studienpopulationen wurden anhand demographischer Daten (Alter, Geschlecht), krankheitsspezifischer Charakteristika (Krankheitsdauer, Ausgangswerte NIS-LL, TQoL, mBMI), der Gabe von Begleitmedikationen und durch die Zahl der Studienabbrecher (mit Gründen für den Studienabbruch) beschrieben.

Die in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte NIS-LL, TQoL, mBMI und Rate der unerwünschten Ereignisse wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie

einen für den Patienten spürbaren Effekt messen und damit umfassend die spürbare Krankheitsprogression sowie den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgt nicht, da nur eine relevante RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Tafamidis gilt gemäß § 12 VerfO für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011).

Trotz der Seltenheit der Erkrankung von geschätzten 1,1 pro 100.000 Einwohner in Europa wurde eine für die Gesamtpatientenpopulation umfangreiche doppelblinde RCT durchgeführt, die nach den Standards der evidenzbasierten Medizin den therapierelevanten Effekt von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* (Placebo-Patienten) anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht. Diese Studie ist die erstmals durchgeführte RCT in der Indikation, die mit hoher Validität und Ergebnissicherheit den kausalen Zusammenhang einer medikamentösen Behandlung auf krankheitsspezifische Parameter und den Krankheitsverlauf untersucht. Die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Die Veränderung der neurologischen Einschränkungen wurde mithilfe des NIS-LL ermittelt, wobei ein Anstieg im NIS-LL eine Verschlechterung bedeutet. Der in der Placebo-Gruppe beobachtete Anstieg im NIS-LL verdeutlicht eine signifikante Verschlechterung der Befunde im Unterschied zur Tafamidis-Gruppe in Monat 12 (LS-Mittelwerte [±SE]; 4,7±0,8 vs. 1,3±0,8, p=0,0035) und in Monat 18 (LS-Mittelwerte [±SE]: 5,8±0,1 vs. 2,8±0,9, p=0,0271). Die Relevanz einer Veränderung auf der NIS-LL-Skala wurde im *Consensus Report of the Peripheral Nerve Society on diabetic polyneuropathy* und in klinischen Studien beschrieben. Ein Anstieg des NIS-LL um 2 Punkte wurde als die kleinste für den einzelnen Patienten und den behandelnden Arzt wahrnehmbare Verschlechterung beschrieben (Peripheral Nerve Society, 1995, Dyck et al., 1995, Dyck et al., 1997, Apfel et al., 2000). Die Relevanz der Veränderung im NIS-LL wurde anhand einer *Responder*-Analyse untersucht. Patienten mit einem Anstieg im NIS-LL <2 Punkte wurden als *Responder* definiert, da 2 Punkte Veränderung auf der NIS-Skala die kleinste wahrnehmbare Veränderung darstellt, die der Patient bzw. der behandelnde Arzt erkennen können. Nach 18 Monaten Behandlung zeigten 45% der Tafamidis-Patienten keine spürbare Progression (NIS-LL<2 Punkte). Im Vergleich dazu hatten nur 29,5% in der Placebo-Gruppe keine spürbare Progression (p=0,068). Bei statistisch signifikant weniger Patienten wurde eine spürbare Progression nach Tafamidis-Behandlung im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Die Veränderung der Lebensqualität wurde anhand des TQoL ermittelt. Tafamidis-Patienten zeigten über den Behandlungszeitraum von 18 Monaten eine geringere Verschlechterung der TQoL als mit Placebo behandelte Patienten. Allerdings erreicht dieser Unterscheid aufgrund der hohen Streuung keine statistische Signifikanz. Dennoch steigt die Differenz des Behandlungseffekts zwischen den Behandlungsgruppen von Monat 6 bis 18 kontinuierlich an

(Differenz der LS-Mittelwerte [95%-KI] in Monat 6, 12 und 18: 0,9 [-4,7;6,6] / -3,0 [-9,4;3,5] / -5,1 [-13,1;2,9]). Ein Anhaltspunkt für den Erhalt der Lebensqualität bei Tafamidis-Patienten ist deutlich erkennbar.

Der Ernährungszustand der Patienten wurde durch den mBMI erfasst. Ein hoher Wert des mBMI spiegelt einen guten Ernährungszustand wider. Mit Placebo behandelte Patienten zeigten zu jedem Besuchszeitpunkt eine Abnahme des mBMI (LS-Mittelwerte [±SE]: -30,5±/9,19 -30,7±10,24 / -33,8±11,83). Im Gegensatz dazu verbesserte sich bei mit Tafamidis behandelten Patienten der mBMI und zeigte zu jedem Besuchszeitpunkt einen Anstieg (LS-Mittelwerte [±SE]: 17,1±8,9 / 19,4±10,23 / 39,3±11,54). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant (p=0,0003 / 0,0007 / <0,0001).

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (92,1% Tafamidis versus 96,8% Placebo), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (9,2% Tafamidis versus 7,9% Placebo) sowie die Rate der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse verlassen haben (6,2% Tafamidis versus 4,8% Placebo) unterschieden sich in den Behandlungsgruppen nicht.

Neben Ergebnissen aus RCT wurden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung auch Daten aus Nicht-RCT dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3). Diese unterstützenden Daten mit geringerer Ergebnissicherheit reproduzieren zum einen die in der RCT Fx-005 gewonnenen Daten in Patienten mit einer anderen Genvariante als der Val30Met-Mutation und demonstrieren zum anderen, dass Tafamidis unabhängig von der zugrunde liegenden Mutationsvariante wirkt. Darüber hinaus wurde die Langzeitwirkung von Tafamidis in einer offenen Extensionsstudie (Fx-006) untersucht, die Patienten aus der RCT Fx-005 für weitere 12 Monate einschloss. Im Kontext der Daten aus der RCT Fx-005 konnte zum einen die Dauer der progressionshemmenden Wirkung von Tafamidis über einen Gesamtzeitraum von 30 Monaten gezeigt werden und zum anderen der Einfluss des Therapiebeginns auf das Behandlungsergebnis dargestellt werden. Die Daten der Studie Fx-006 reproduzierten das in der RCT Fx-005 beobachtete Ergebnis, zeigen aber klar, dass ein früherer Therapiebeginn zu einem besseren Behandlungsergebnis führt (*Early Treatment Effect*).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Unseres Erachtens ist unser Haus gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011) im Falle von Arzneimitteln, die 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 (Europäische Gemeinschaft, 2009) zugelassen sind, grundsätzlich nicht verpflichtet, das Ausmaß des Zusatznutzens begründet zu beschreiben. Vielmehr hat der G-BA *Orphan Drugs* unterhalb der Umsatzschwelle von 50 Mio Euro stets das höchste Maß an Zusatznutzen zuzusprechen, denn der Gesetzgeber hat diese *Orphan Drugs* in der Nutzenbewertung und den darauf folgenden Preisverhandlungen privilegiert.

Das höchste Maß an Zusatznutzen ist Tafamidis auch zusätzlich aus dem Grund zuzusprechen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine andere pharmakologische Intervention zur Hemmung der Progression der familiären amyloiden Polyneuropathie zugelassen ist. Aufgrund dieses solitären (Zulassungs-)Status fehlt von vornherein eine Vergleichstherapie im Sinne von § 6 G-BA VerfO (insbesondere § 6 Abs. 3 Nr. 1 G-BA VerfO(Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011), die als Vergleich zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tafamidis herangezogen werden könnte.

Vor diesem Hintergrund weisen wir darauf hin, dass wir die von der G-BA VerfO geforderten Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens im Folgenden unter entsprechendem Vorbehalt und nur aus dem Grund tätigen, dass wir ein formal vollständiges Dossier einreichen möchten. Dieses Dossier soll auch den Beschluss des Unterausschuss (UA) Arzneimittel reflektieren, der unserem Hause im Rahmen des Beratungsgesprächs kommuniziert wurde. Hierbei wird zur Vermeidung von Wertungswidersprüchen und in Übereinstimmung mit dem G-BA zur Quantifizierung des Zusatznutzens die Datenbasis der Zulassung zugrunde gelegt, die ja auch bereits zur Anerkennung des Zusatznutzens als solchem geführt hat.

Tafamidis ist das erste zugelassene Medikament zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Im Rahmen der Zulassung konnte in einer RCT ein Zusatznutzen für TTR-FAP-Patienten gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine krankheitsmodifizierende Medikation zur Behandlung von TTR-FAP zugelassen ist, bildet die Vergleichstherapie Placebo die realistische klinische Situation derzeit nicht-behandelter Patienten mit TTR-FAP ab.

Die Ergebnisse der ersten in der Indikation durchgeführten RCT zeigten, dass eine Behandlung mit Tafamidis die Progression der Erkrankung gemessen anhand des NIS-LL und des mBMI in bedeutendem Umfang hemmt und damit das mit der chronisch fortschreitenden Erkrankung verbundene Auftreten schwerwiegender Symptome langfristig über einen Zeitraum von 30 Monaten verzögert. Zudem wird die Lebensqualität der betroffenen TTR-FAP-Patienten in einem bisher nicht erreichten Umfang verbessert.

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse auf Endpunktebene ergibt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung der Behandlungssituation der Patienten, indem nun neben der symptomatischen Behandlung der Patienten erstmals eine kausale, der Progression entgegenwirkende medikamentöse Therapie zur Verfügung steht, die die rapide Neurodegeneration verlangsamen und so die Lebensqualität erhalten kann. Unter Berücksichtigung der hohen Studienvalidität und Ergebnissicherheit bedeutet das für nicht heilbar erkrankte TTR-FAP-Patienten einen erheblichen Zusatznutzen.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde auf Basis der vorhandenen Evidenz aus RCT (Abschnitt 4.3.1), sowie Nicht-RCT (Abschnitt 4.3.2.3) dargelegt, dass die Bereitstellung einer neuen Behandlungsmöglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* für Patienten mit TTR-FAP einen erheblichen Zusatznutzen darstellt.

Im Kontext der gesamten Datenlage zum zu bewertenden Arzneimittel in der betrachteten Indikation, bestehend aus Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der RCT Fx-005 und zusätzlichen Daten aus einer nicht-randomisierten Studie Fx1A-201, kann der Zusatznutzen von Tafamidis hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte für alle TTR-FAP-Patienten angenommen werden. Die durchgeführten Subgruppenanalysen identifizierten keine Unterschiede zwischen den betrachteten Patientenpopulationen (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Für alle nicht-transplantierten erwachsenen Patienten mit einer familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) im Stadium I aufgrund unterschiedlicher Mutationen im Transthyretin-Gen stellt die Behandlung mit Tafamidis als einzige verfügbare Medikation zur Hemmung der fortschreitenden Neurodegeneration einen erheblichen Zusatznutzen dar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Ursache der TTR-FAP ist eine Mutation im *TTR*-Gen, was zu einer Fehlfaltung und Destabilisierung des TTR-Proteins führt. Durch die Fehlfaltung dissoziiert das TTR-Tetramer zu TTR-Monomeren, die sich als Amyloidfibrillen an peripheren Nervenfasern und Organen anlagern. Das bedeutet für die Patienten unter anderem eine progrediente Degeneration der Nerven- und Organfunktion und einen fortschreitenden Funktionsverlust der sensorischen, motorischen und autonomen Fähigkeiten. Nach Auftreten der ersten Symptome führt die TTR-FAP aktuell innerhalb von ca. 10 Jahren zum Tod (Coutinho et al., 1980). Derzeit gibt es keine zugelassene medikamentöse Behandlung, die das Fortschreiten der TTR-FAP und den Verlust der Organ- und Nervenfunktion verlangsamen oder aufhalten kann. Die einzige verfügbare krankheits-modifizierende Behandlungsmöglichkeit besteht in der Lebertransplantation (LTx). Dabei wird das Organ, welches den Großteil des krankhaft veränderten Proteins bildet, durch eine gesunde Leber ersetzt. Die LTx ist mit einer Frühmortalität von 10-25%, einer sich anschließenden lebenslangen Immunsuppression und damit einhergehenden Morbiditäten verbunden (Herlenius et al., 2004, Okamoto et al., 2009, Barreiros et al., 2010a, Adams et al., 2000) und erfordert aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen eine Aufnahme auf die Warteliste.

Angesichts der irreversiblen und unaufhaltsamen Progression bis zum Tod durch Organversagen wird die Entwicklung neuer Substanzen und Konzepte, die eine Verlangsamung der Progression erreichen, als wesentliches Element für die Erhaltung der Nerven- und Organfunktion gesehen (Modul 3, Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). In der

Vergangenheit wurden konservative Konzepte, wie z. B. Immunadsorption, wissenschaftlich evaluiert, die allerdings keinen Nutzen für Patienten zeigten und nicht weiter verfolgt wurden.

Tafamidis ist die erste medikamentöse Therapieoption zur Hemmung der neurodegenerativen Progression bei Patienten mit TTR-FAP. Es lagert sich als pharmakologisches Chaperon stabilisierend an die Tyroxin (T4)-Bindungsstellen des Transthyretintetramers an und verhindert so dessen Dissoziation zu amyloidogenen Monomeren und die Bildung neuer Amyloidfibrillen. Dieser neue Wirkmechanismus ermöglicht den langfristigen Erhalt der Nervenfunktion durch Stabilisierung des TTR-Moleküls und verlangsamt somit die neurologischen Beeinträchtigungen (Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 1,1 pro 100.000 Einwohner in Europa (Orphanet, 2011) wurde Tafamidis zur Behandlung der TTR-FAP 2006 von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ausgewiesen (EU *orphan designation number*: EU/3/06/401(Commission of the European Communities, 2006, EMA Committee for Orphan Medicinal Products, 2009). Gemäß §12 VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011) wurde der Zusatznutzen von Tafamidis durch die Zulassung anhand der vorgelegten Daten aus klinischen Studien belegt. In Übereinstimmung mit Artikel 14(8) Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union, 2004) und Part II.6 Annex I der Direktive 2001/83/EC (European Parliament and the Council of the European Union, 2001) wurde eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ erteilt, mit der Begründung „*that the indication for which the medicinal product in question is intended is encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence / data on the safety and efficacy of the medicinal product*“ (European Medicines Agency, 2011).

Ziel der vorliegenden Bewertung ist, das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis bei der Behandlung der familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ bei erwachsenen Patienten im Stadium I, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern, zu quantifizieren.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Indikationsgebiet. Im Rahmen der Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 17. August 2011 wurde *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Welke et al., 2011); Modul 3, Abschnitt 3.1.3). Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2).

Populationen

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention sind gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit einer TTR-FAP im Stadium I.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist Tafamidis 20 mg einmal täglich. Tafamidis wird als unzerkaute Weichkapsel oral eingenommen.

Zur Behandlung der TTR-FAP steht aktuell keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung. Die einzige verfügbare Behandlungsmöglichkeit ist die LTx, die aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von Spenderorganen eine Aufnahme auf die Warteliste erfordert. Aufgrund fehlender zugelassener Therapieoptionen erhalten TTR-FAP-Patienten sogenannte *Best Supportive Care*. Diese umfasst alle nach dem Stand der medizinischen Wissenschaften bestmögliche patientenindividuell optimierte Behandlungsmaßnahmen zur (Lübbe, 2003, Salzwimmer, 2008):

- Linderung krankheitsbedingter Symptome
- Erhalt oder Steigerung der Lebensqualität des Patienten
- Verminderung des Auftretens unerwünschten Nebenwirkungen von potenziell toxischen Therapien

In Abhängigkeit vom Verlauf der Erkrankung und der primär betroffenen Organe umfasst das eine symptomatische und/oder palliative Behandlung. Diese ist nicht krankheitsspezifisch definiert, sondern umfasst die individuell erforderliche Kontrolle von z. B. gastrointestinalen Störungen, die Gabe von Analgetika und/oder Antikonvulsiva zur Linderung neuropathischer Schmerzzustände oder Krampfanfällen, Antibiotika und Antidepressiva (Benson, 2003) (Modul 3, Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Entsprechend der klinischen Situation und gemäß der Beratung durch den G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* bemessen.

In den klinischen Studien mit Tafamidis wurde die individuell erforderliche symptomatische Behandlung mit *Best Supportive Care* in allen Behandlungsarmen zugelassen. Patienten erhielten dementsprechend unabhängig von ihrer Randomisierung individuelle *Best Supportive Care*. Die Placebo-Gruppe mit *Best Supportive Care* ohne Tafamidis entspricht somit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und bildet den derzeitigen Stand der klinischen Praxis ab. Dies wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA am 17. August 2011 bestätigt (Welke et al., 2011).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Quantifizierung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Neurologische Einschränkungen gemessen an der *Neuropathy Impairment Score – Lower Limb* (NIS-LL) Skala
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Total Quality of Life*, TQoL) gemessen anhand des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen
- Ernährungszustand gemessen anhand des modifizierten *Body Mass Index* (mBMI)

- Rate der unerwünschten Ereignisse

Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte sowie deren Validität und Patientenrelevanz ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientypen

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

In einer *Orphan Drug* Situation ist allerdings aufgrund limitiert verfügbarer Patientenzahlen nicht jede klinische Fragestellung durch eine umfangreich konzipierte RCT abzubilden. Zwar gelten gemäß der *EMA Guideline on clinical trials in small populations* (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006) für kleine Populationen dieselben methodischen Anforderungen wie für größere Populationen; allerdings werden im Rahmen der Arzneimittelzulassung neben innovativer statistischer Methodik insbesondere Studien niedrigerer Evidenzstufen, wie z. B. Fallberichte in die Überlegungen und Bewertungen zur Zulassung eingeschlossen und akzeptiert, solange die Interessen der Patienten gewährleistet sind. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen weiß um die Schwierigkeiten bei der Durchführung methodisch adäquater Studien in Bereichen mit geringen Fallzahlen, gibt jedoch zu bedenken, dass auch Patienten mit seltenen Erkrankungen ein Recht auf gesicherte Informationen über Nutzen und potenziellen Schaden diagnostischer oder therapeutischer Verfahren haben und spricht auch im Bereich von *Orphan Drugs* von der prospektiv vergleichenden Interventionsstudie als Design der Wahl zur Nutzenbewertung (Windeler und Lange, 2008). Allerdings kann in extrem kleinen Populationen die Durchführung einer vergleichenden Studie unangemessen sein. Aufgrund dieser Situation wurde für Tafamidis eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erteilt (European Medicines Agency, 2011). In einer derartigen Situation kann die Darstellung von Daten aus nicht-kontrollierten Studien sinnvoll sein, wenn sie in Bezug auf den erwarteten Verlauf ohne die zu bewertende Intervention bewertet werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tafamidis werden gemäß den Standards evidenzbasierter Medizin in erster Linie RCT herangezogen (Abschnitt 4.3.1). Nicht-kontrollierte Studien und Fallberichte werden, insbesondere um die Grundlage der Zulassung als Beleg des Zusatznutzens von Tafamidis abzubilden und die Vollständigkeit der zu Tafamidis vorhandenen Evidenz zu dokumentieren, als unterstützende Evidenz präsentiert. Hierbei wird stets die eingeschränkte Validität und Aussagekraft nicht-kontrollierter Studien berücksichtigt. Eine ausführliche Begründung für die Vorlage nicht-randomisierter Studien wird in Abschnitt 4.5.2 gegeben.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

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

Der Zusatznutzen von Tafamidis gilt gemäß § 12 VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011) für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt. Die der Zulassung zugrundeliegenden Studien bilden somit auch die Grundlage dieses Dossiers, in dem das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wird.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu bewerten, werden alle identifizierten Studien hinsichtlich der in Tabelle 4-2 genannten Kriterien für die Bewertung ein- bzw. ausgeschlossen und hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis

Kategorie	**Prädefinierte Einschlusskriterien**
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) im Stadium I
Intervention (I)	Behandlung mit Tafamidis 20 mg Weichkapseln
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo / *Best Supportive Care*
Endpunkte (O)	Mindestens **einer** der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: 1. Neurologische Einschränkung gemessen an der *Neuropathy Impairment Score – Lower Limb* (NIS-LL) Skala 2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Total Quality of Life*, TQoL) gemessen anhand des Norfolk *Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen 3. Ernährungszustand gemessen anhand des modifizierten *Body Mass Index* (mBMI) 4. Rate der unerwünschten Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT); unterstützende Evidenz aus nicht-randomisierten Studien
Studiendauer	Mindestens ein Jahr
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-*Statements* genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen.

Mittels dieser prädefinierten Einschlusskriterien sollen relevante Studien selektiert werden, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* mit hoher Ergebnissicherheit bewertet werden kann.

Die zu untersuchende Indikation umfasst gemäß der Zulassung von Tafamidis erwachsene Patienten mit TTR-FAP im Stadium I. Die zu bewertende Intervention ist gemäß Zulassung Tafamidis 20 mg Weichkapseln zur einmal täglichen oralen Einnahme (Pfizer Pharma GmbH., 2011).

Die Wahl der Kontrollgruppe spiegelt die aktuelle medizinische Praxis wider, da neben der symptomatischen Behandlung keine zugelassenen Therapien im Indikationsgebiet zur Verfügung stehen. In allen klinischen Studien mit Tafamidis war sowohl im aktiven Behandlungsarm als auch im Placebo-Kontrollarm eine individuelle konkomitierende Medikation zur Symptomkontrolle erlaubt. Patienten erhielten *Best Supportve Care* entsprechend ihrer persönlichen Bedürfnisse. Die Patienten im Placebo-Kontrollarm bilden damit die klinische Praxis der *Best Supportive Care* ab und werden als Kontrollgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis herangezogen. Das entspricht auch der Empfehlung des G-BA in seiner Beratung vom 17. August 2011 (Welke et al., 2011).

In die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossene relevante Studien müssen eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr abdecken. Um den krankheitsmodifizierenden Effekt der

Intervention zu bewerten, muss während des Beobachtungszeitraumes eine messbare Progression der unbehandelten Polyneuropathie nachweisbar sein. In einer Korrelationsstudie (Fx1A-OS-001) wurde die Progressionsrate der TTR-FAP durch eine Regressionsanalyse ermittelt und der zeitliche Verlauf der Progression bestimmt (Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-3). Die Wahl der Studiendauer grenzt die Studienlage zum zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis nicht ein.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tafamidis sollen in erster Linie RCT herangezogen werden, da diese für die Bewertung des Zusatznutzens die zuverlässigsten Ergebnisse liefern, und – sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt – mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde in die Zulassungsentscheidung auch Evidenz aus einer nicht-kontrollierten offenen Studie (Fx1A-201) und einer offen Extensionsstudie (Fx-006) einbezogen. Da es für eine seltene Erkrankung angemessen erscheint, auch Daten niedrigerer Evidenz aus nicht-randomisierten Studien in die Gesamtbetrachtung einzubeziehen, werden „weitere Untersuchungen“ aufgeführt (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011)(Abschnitt 4.3.2.3). Abgesehen von der Kontrollgruppe gelten für nicht-randomisierte Studien alle in Tabelle 4-3 prädefinierten Kriterien. Der Einschluss nicht-randomisierter Studien in die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis zur Behandlung von Patienten mit TTR-FAP liegt in der Seltenheit der Erkrankung und der extrem kleinen Patientenpopulation begründet (Abschnitt 4.5.2).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für die Nutzenbewertung nicht erforderlich, da für das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis die Zulassung weniger als 12 Monate (weltweite Erstzulassung am xx.11.2011 durch die Europäische Kommission) vor dem Zeitpunkt der Dossier-Einreichung erteilt wurde. Der entsprechende Abschnitt 4.3.1.1.2 enthält folglich keine Angaben, Anhang 4-C verbleibt ebenfalls leer.

Eine Literaturrecherche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht notwendig, da keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tafamidis herangezogen werden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit Tafamidis für die Bewertung berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt.

Über das *International Clinical Trials Registry Platform Search* Portal (ICTRP) der *World Health Organization* (WHO) unter http://apps.who.int/trialsearch/ können anhand spezifischer Suchkriterien aktuelle Daten von den Datenbanken *Australian New Zealand Clinical Trails Registry, ClinicalTrials.gov* und der *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* abgerufen werden. Zusätzlich werden alle 4 Wochen Daten aus den Datenbanken *Chinese Clinical Trial Registry, Clinical Trials Registry India, Clinical Research Information Service Korea, German Clinical Trials Register, Iranian Registry of Clinical Trials, Japan Primary Registries Network, Pan African Clinical Trial Registry, Sri Lanka Clinical Trials Registry, The Netherlands National Trial Register* eingespeist, was den Zugriff auf alle aktuellen Daten aus weltweit zugänglichen Studienregistern gewährleistet. Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Durch die Studienregistersuche (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierte Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Einschluss relevanter Studien (Tabelle 4-2) von zwei unabhängigen Personen selektiert.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte in einem einzigen Selektionsschritt: Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus dem Studienregistereintrag und darin hinterlegten Dokumenten wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien entsprechenden relevanten Studien sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 gelistet und werden in Abschnitt 4.3.1 charakterisiert und hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden neben RCT auch Studien geringerer Evidenz in die Betrachtung einbezogen. Nicht-randomisierte Studien wurden nach dem gleichen Vorgehen selektiert. Nicht-randomisierte Studien wurden bei Zutreffen aller in Tabelle 4-2 definierten Selektionskriterien außer der Kontrollgruppe als relevante nicht-randomisierte Studien eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen. Die selektierten relevanten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Sowohl die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen RCT als auch Nicht-RCT wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht der Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011) wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Studienabbrecher (*Drop-outs*)

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der RCT wurde für jede Studie separat tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 4-14). Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein „niedriges“ Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotential wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT. Für nicht-randomisierte Studie erfolgt keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte, sie werden aber hinsichtlich ihrer Aussagekraft diskutiert.

Auch wenn nicht-vergleichende Studien für die Nutzenaussagen in der Regel nicht in Frage kommen, wurden wegen des Vorliegens einer extrem seltenen Erkrankung dennoch nicht-vergleichende Studien herangezogen, um Aussagen über den Nutzen von Tafamidis zu unterstützen oder zu vervollständigen (Windeler und Lange, 2008, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). Die Aussagekraft von Nicht-RCT und RCT wurde jeweils getrennt bewertet; es erfolgte keine zusammenfassende Bewertung. Das Fehlen einer Kontrollgruppe bei Nicht-RCT, das die Bewertung der Aussagekraft anhand der Vorgaben aus Anhang 4-G erschwerte, führte *per se* zu einer Herabstufung bei der Bewertung der Aussagekraft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Im vorliegenden Dossier werden die zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendeten Studien anhand des Studiendesigns (Population, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung sowie primäre Endpunkte bzw. sekundäre patientenrelevante Endpunkte) beschrieben.

RCT werden im Abschnitt 4.3.1.2 sowie im Anhang 4-F entsprechend den Anforderungen des CONSORT-*Statements* beschrieben. Die Darstellung der Studiencharakteristika für RCT

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

umfasst die *Items* 2b-14. Zur Darstellung des Patientenflusses werden Informationen aus dem CONSORT-*Flow-Chart* verwendet.

Für nicht-randomisierte Studien folgt die Darstellung den Anforderungen des STROBE-Statements und deckt die *Items* 3-13 sowie 17 ab. Die Beschreibung der Designs umfasst auch eine Charakterisierung der Test- und Vergleichsintervention und des Behandlungsschemas (Abschnitt 4.3.2.3 sowie Anhang 4-F).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulationen wurden anhand folgender Charakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Dauer der TTR-FAP-Symptome bis zum Einschluss in die Studie
- Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation (Ausgangswerte NIS-LL, TQoL, mBMI)
- Begleitmedikation
- Disposition der Studienpopulation (Zahl der Studienabbrecher mit Gründen für den Abbruch)

Die Wahl der Endpunkte für klinische Interventionsstudien zur Behandlung von seltenen Erkrankungen stellt oftmals eine Herausforderung dar. Insbesondere die Validierung von Messinstrumenten, wie z. B. für gesundheitsbezogene Lebensqualität, die meist anhand

indikationsspezifisch validierter Skalen erfolgt, gestaltet sich problematisch. Die *EMA Guideline on clinical trials in small populations* (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006), weist darauf hin, dass für seltene Erkrankungen meist zu wenig Patienten existieren, um zunächst anhand eines Teils dieser wenigen Patienten Endpunkte zu validieren, mithilfe derer man anschließend die Wirksamkeit einer Behandlung in einer weiteren Patientengruppe untersucht.

Auch die TTR-FAP gehört mit einer geschätzten Prävalenz von 1,1 pro 100.000 Einwohner in Europa in die Klasse extrem seltener Erkrankungen (Orphanet, 2011). Aufgrund nur sehr kleiner Patientenpopulationen in dieser Indikation existieren bisher keine standardisierten und etablierten klinischen Endpunkte und Messinstrumente (Skalen) zur Beurteilung dieser fortschreitenden Erkrankung – weder zur Charakterisierung ihres Verlaufs noch zur Bewertung medizinischer Interventionen. Die im vorliegenden Dossier eingeschlossenen Studien sind die ersten durchgeführten RCT zur Bewertung einer medikamentösen Intervention zur Behandlung der TTR-FAP.

Dem progressiven neurodegenerativen Verlauf der TTR-FAP ist der Krankheitsverlauf der diabetischen peripheren Neuropathie (DPN) sehr ähnlich, die durch neurodegenerative Prozesse der sensorischen, motorischen und autonomen Nervenfasern eine vergleichbare Pathogenese entwickelt (Vinik et al., 2011, Dyck et al., 1993, Coutinho et al., 1980). Die wesentliche Gemeinsamkeit der beiden Erkrankungen besteht im kontinuierlichen irreversiblen Fortschreiten neurodegenerativer Prozesse, ausgehend von den peripheren Nervenfasern der unteren Extremitäten fortschreitend zum Körperstamm. Die axonale Degeneration der TTR-FAP betrifft anfänglich unmyelierte Nervenfasern und verursacht Schmerz, Hypothäsie bzw. Dysthäsie in den unteren Extremitäten. Mit fortschreitender Nervendegeneration werden myelierte Nervenfasern involviert, der Verlust der Nervenfunktion weitet sich auf die oberen Extremitäten aus und verursacht auch dort gestörte Reflexe, Muskelschwäche, Empfindungs- und Taststörungen (Vinik et al., 2011, Coutinho et al., 1980). Die sensomotorischen Symptome der DPN verlaufen vor allem im Anfangsstadium der Pathogenese ähnlich (Vinik et al., 2006). Daraus resultierend manifestieren sich ähnliche, die progrediente Neurodegeneration charakterisierende Symptome (Coutinho et al., 1980, Dyck et al., 1993). Der Hauptunterschied zwischen den Indikationen ist die Geschwindigkeit der Progression der TTR-FAP: Nach Einsetzen der Symptome führt die TTR-FAP bereits nach durchschnittlich 10 Jahren zum Tod, während die DPN deutlich langsamer über 20 bis 30 Jahre fortschreitet (Bril, 1999, Dyck et al., 2007). In Anbetracht dieser bestehenden pathophysiologischen Parallelen und in Ermangelung etablierter und validierter Endpunkte in der TTR-FAP wurde auf etablierte Skalen aus der DPN zurückgegriffen.

Aufgrund des vergleichbaren Verlaufs der Erkrankung mit beginnender Symptomatik in den unteren Extremitäten wurden für die DPN validierte Parameter der diabetischen Progressionserfassung, insbesondere der die Progression beschreibende *Neuropathy Impairment Score – Lower Limb* (NIS-LL) sowie der die Lebensqualität (*Total Quality of Life*; TQoL) abbildende *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* herangezogen (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010b).

Der Zusatznutzen von Tafamidis wurde anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte quantifiziert:

- Einschränkung der neurologischen Funktion gemessen an den absoluten Veränderungen des *Neuropathy Impairment Score – Lower Limb* (NIS-LL)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Total Quality of Life*; TQoL) gemessen anhand der absoluten Veränderungen im *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen
- Ernährungszustandes gemessen anhand der Veränderung des modifizierten *Body Mass Index* (mBMI)
- Rate der unerwünschten Ereignisse

Der Therapieeffekt (Gruppenunterschied) für die Wirksamkeitsendpunkte der RCT Fx-005 wird anhand der Medianwerte und *Range*, *Least Square* (LS)-Mittelwerte / arithmetische Mittelwerte, Standardfehler sowie Gruppenunterschiede beschrieben und zusammengestellt. Für die Rate der unerwünschten Ereignisse werden die absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Die im Rahmen der unterstützenden Studien Fx1A-201 und Fx-006 erhobenen Ergebnisse der Endpunkte werden als arithmetisches Mittel und Standardabweichung (SD) dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte:

Es existieren aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Fehlen medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten keine etablierten Endpunkte zur Charakterisierung der Progression der TTR-FAP sowie zur Beurteilung des krankheitsmodifizierenden Effekts einer medikamentösen Intervention. Die betrachteten Endpunkte Neurologische Einschränkungen (NIS-LL) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) sind indikationsfremde Parameter zur Charakterisierung der DPN.

Um nachzuweisen, dass diese für die DPN validierten Endpunkte mit dem Fortschreiten der Erkrankung und damit der Schwere der Polyneuropathie in der Indikation TTR-FAP korrelieren, wurde eine Korrelationsstudie (Fx1A-OS-001) durchgeführt. Dabei wurden 61 TTR-FAP-Patienten unterschiedlicher Krankheitsschwere im Vergleich zu 16 gesunden Freiwilligen untersucht. Basierend auf der Ausprägung spezifischer Symptome, der Gehfähigkeit und dem Ausmaß der Einschränkungen wird die Schwere der Erkrankung in 3 Stadien eingeteilt (Coutinho et al., 1980):

	Stadium I	**Stadium II**	**Stadium III**
Sensorische Nerven	Mild / moderat	Moderat / schwerwiegend	Schwerwiegend
Motorische Nerven	Mild	Mild / moderat	Schwerwiegend
Befall der Gliedmaßen	Untere Gliedmaßen	Untere + Obere Gliedmaßen	Untere + Obere Gliedmaßen
Autonome Nerven	Mild	Moderat	Schwerwiegend
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Keine / minimal	Erheblich	Umfassend / tiefgreifend
Fortbewegung	Keine Hilfe benötigt	Hilfe benötigt	Rollstuhl benötigt
Durchschnittliche Dauer	4-5 Jahre	3-4 Jahre	2-3 Jahre

Im Stadium I der Erkrankung dominiert der Funktionsverlust der sensorischen Nervenfasern das klinische Bild, was zu Taubheit und Empfindungsstörungen führt. Neben dem Verlust des Temperaturempfindens und dem Risiko von Verbrennungen/Erfrierungen kann das vor allem zur Bildung von chronischen Infektionen, Gangränen und Geschwüren führen. Im Stadium II beginnt die Degeneration motorischer Nervenbahnen, was Koordinations- und Gehschwierigkeiten verursacht. Betroffene Patienten sind auf Gehhilfen angewiesen, haben Probleme beim Greifen und ein erhöhtes Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen. Der Verlust der autonomen Nervenfunktion verursacht Magen-Darm-Probleme, Verdauungs- und Resorptionsstörungen, Inkontinenz und Impotenz. Im letzten Stadium III ist die Degeneration der sensorischen und motorischen Nerven weit fortgeschritten. Eine selbstständige Bewegung ist meist nicht mehr möglich, Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bereits bettlägerig. Auch die autonomen Nervenbahnen sind nun schwerwiegend geschädigt, das Risiko der Kachexie steigt. Die anfänglich peripheren Nervenfunktionsstörugen haben sich auf den gesamten Körper ausgeweitet (Suhr et al., 2003, Vinik et al., 2011, Coutinho et al., 1980, Hund et al., 2001).

In der Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 wurde die Korrelation zwischen TTR-FAP-Krankheitsstadium und dem NIS-LL, TQoL und mBMI sowie anderen klinischen Messgrößen untersucht. Für alle betrachteten Endpunkte ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen gesunden Freiwilligen und TTR-FAP-Patienten nachweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass jeder der gewählten Endpunkte mit statistischer Signifikanz mit dem Krankheitsstadium, das heißt mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Dementsprechend sind die für die DPN validierten Parameter NIS-LL, TQoL und auch der mBMI geeignet, zwischen den einzelnen Krankheitsstadien der TTR-FAP verlässlich zu diskriminieren, also zu unterscheiden (Abbildung 1)

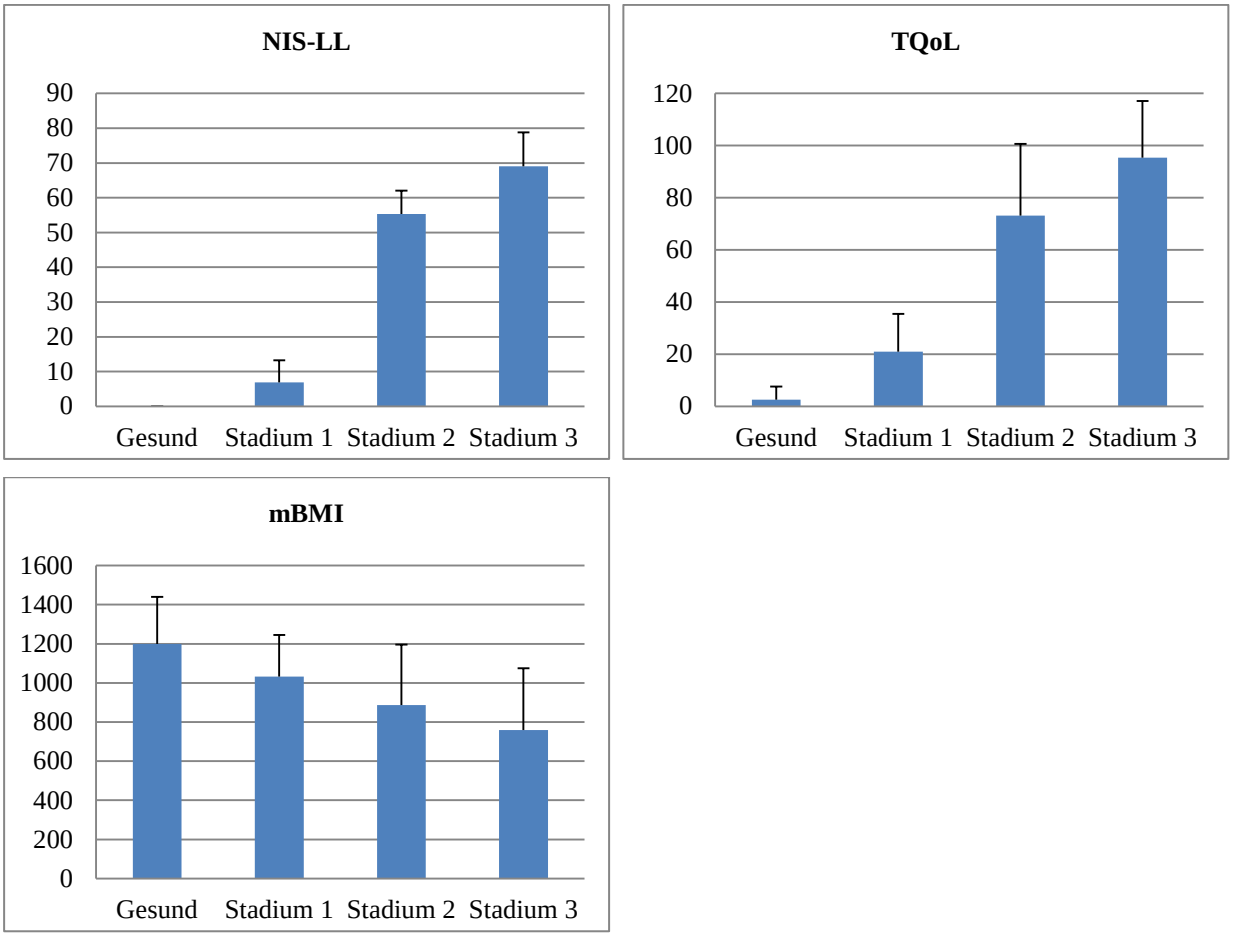

Abbildung 1: Korrelation der patientenrelevanten Endpunkte mit den Stadien der TTR-FAP (Korrelationsstudie Fx1A-001)

Für die co-primären Endpunkte NIS-LL und TQoL untersuchte die Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 zusätzlich deren Korrelation mit der Dauer der TTR-FAP-Symptome und zeigte eine signifikante Korrelation sowohl für den NIS-LL (r^2=0.5557, p<0.0001), als auch für den TQoL (r^2=0.4359, p<0.0001). Anhand der Steigung der Regressionsgeraden wurde eine Schätzung der jährlichen Rate der Progression unbehandelter TTR-FAP-Patienten für die jeweiligen patientenrelevanten Parameter durchgeführt (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010c). Die geschätzte jährliche Progressionsrate ist für jeden patientenrelevanten Endpunkt der Tabelle 4-3 zu entnehmen.

Tabelle 4-3: Geschätzte jährliche Rate der Veränderung patientenrelevanter Endpunkte bei unbehandelten TTR-FAP-Patienten, Studie Fx1A-OS-001

Klinische und patientenrelevante Parameter	**Jährliche Progressionsrate Mittelwert (SD)**
Neuropathy Impairment Score – Lower Limb (NIS-LL) Skala	3,8 (0,43)
Total Quality of Life	6,6 (0,45)
Modifizierter *Body Mass Index (mBMI)*	-25,0 (5,60)

Der ***Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs*** **(NIS-LL)** ist ein Instrument zur Messung der Veränderung in der sensorischen Neuropathie speziell im Bereich der unteren Extremitäten und beurteilt Muskelschwäche, Reflexverlust und Sensibilitätsverlust (Bril, 1999, Dyck et al., 1997). Als Subskala des NIS umfasst der NIS-LL Werte von 0 (normal) bis zu 88 Punkte (Verlust aller motorischen und sensorischen Fähigkeiten) und bildet das Fortschreiten polyneuropathischer Sensibilitätsstörungen sowie klinische Veränderungen nach Intervention ab (Dyck et al., 2007). Der NIS-LL misst die neurologische Funktion und wurde für neuropathische Erkrankungen, wie z. B. die diabetische Neuropathie etabliert und validiert und ist als Endpunkt zur Bestimmung der Progression für klinische Studien akzeptiert (Apfel et al., 2000). Zudem bestimmt der NIS-LL insbesondere die motorischen Fähigkeiten der unteren Extremitäten, die zur Bestimmung der TTR-FAP-Krankheitsstadien heran gezogen werden (Coutinho et al., 1980). Die Begrenzung der Erhebung der Funktion der unteren Extremitäten erlaubt insbesondere eine genauere Erfassung der Symptome im frühen Stadium der Erkrankung und die Progression der Krankheit von den initial beeinträchtigten peripheren Nerven (Bril, 1999, Dyck et al., 2007). Durch die Betonung der motorischen Fähigkeiten kann der NIS-LL insbesondere zwischen Stadium I (noch keine Einschränkung) und Stadium II differenzieren.

Die Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 zeigte, dass ein direkter statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem NIS-LL-Wert und dem Schweregrad der Polyneuropathie gemäß Einteilung nach Coutinho besteht (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010b). Unbehandelte Patienten verschlechterten sich durchschnittlich mit einer Rate von 3,8 Punkten pro Jahr. Der NIS-LL steigt mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung. Insbesondere bei einer chronisch verlaufenden Neurodegeneration stellen alle durch eine Hemmung der Progression frühzeitig vermeidbaren irreversiblen Schädigungen und die damit verbundene Entwicklung oder Verschlechterung der Symptomatik einen Nutzen für den Patienten dar.

Die Relevanz einer Veränderung auf der NIS-LL-Skala wurde im *Consensus Report of the Peripheral Nerve Society on diabetic polyneuropathy* und in klinischen Studien beschrieben. Ein Anstieg des NIS-LL um 2 Punkte wurde als die kleinste für den einzelnen Patienten und den behandelnden Arzt wahrnehmbare Verschlechterung beschrieben (Peripheral Nerve Society, 1995, Dyck et al., 1995, Dyck et al., 1997, Apfel et al., 2000). Angesichts der Relevanz einer Veränderung um 2 Punkten auf der Gesamtskala mit möglichen Werten von 0 bis 200, kann bei einer Zunahme von 2 Punkten auf der Subskala NIS-LL, die Werte von 0 bis 88 annehmen kann, von einer für den einzelnen Patienten spürbaren Verschlechterung der

neurologischen Funktion ausgegangen werden. Der Anstieg um 2 Punkte auf der NIS-LL Skala eignet sich somit als *Minimal Important Difference* (MID) für das Fortschreiten der Symptomatik auf individueller Patientenebene und somit als *Response*-Kriterium.

Zu Beginn der Erkrankung schreitet vor allem die sensorische Neurodegeneration noch ohne einen zwangsläufigen Funktionsverlust fort; wenn allerdings eine kritische Grenze der Degeneration erreicht ist, haben selbst kleinste Veränderungen eine große Auswirkung auf die körperliche Konstitution und Funktionsfähigkeit. Zum Beispiel kann ein Unterschied von 2 Punkten den kompletten Empfindungsverlust in den Zehen bedeuten oder die Verschlechterung von einer milden zu einer schweren Muskelschwäche des Quadrizeps. Beide Ereignisse führen zu einer massiven Einschränkung der Koordinations- und Bewegungsfähigkeit und schränken die selbstständige Steh- oder Gehfähigkeit des Patienten erheblichen ein (Dyck et al., 1995, Dyck et al., 1997). Aus diesem Grund wurden *Responder*-Analysen durchgeführt. ein *Responder* wurde definiert als ein Patient ohne spürbare Krankheitsprogression, das heißt mit einer Veränderung des NIS-LL von <2 Punkten. Im Gegensatz dazu wurde ein Non-*Responder* definiert als ein Patient mit einer spürbaren Krankheitsprogression, also mit einer Veränderung des NIS-LL von ≥2 Punkten.

Der ***Norfolk Quality of Life – Diabetic Neurophathy* (*Total Quality of Life*, TQoL)** Fragebogen ist ein vom Patienten auszufüllender ungestützter Fragebogen, der den Einfluss der Neuropathie auf das physische und psychosoziale Empfinden quantifiziert. Jede progrediente, tödlich verlaufende Krankheit ist mit zunehmenden Einschränkungen und Behinderungen verbunden, die neben spezifischen Körperfunktionen auch physische und geistige Fähigkeiten beeinträchtigen und zu einer zunehmenden Unselbständigkeit und Hilfs- bzw. Pflegebedürftigkeit führen. Das ist umso mehr von Bedeutung, als dass die TTR-FAP bereits ab dem 30. Lebensjahr symptomatisch wird und Patienten in einem Alter körperlicher und geistiger höchster Aktivität maßgeblich einschränkt (Röcken et al., 2006, Hund et al., 2001, Sousa et al., 1993, Barreiros et al., 2010b).

Der TQoL-Fragebogen wurde für Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickelt und validiert, um Nervenfaser-spezifische Symptome und deren Einfluss auf die Funktionalität und Aktivitäten des täglichen Lebens zu beurteilen (Vinik et al., 2005). Als Patienten-berichteter Parameter ist dieser Endpunkt im besonderen Maße patientenrelevant, da er Informationen enthält, die direkt vom Patienten kommen und so individuell das Ausmaß der Erkrankung bzw. den Nutzen der medizinischen Intervention misst und widerspiegelt, wie der Patient fühlt und seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann. Die Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 mit TTR-FAP Patienten zeigte, dass ein direkter statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem TQoL und dem Schweregrad der TTR-FAP besteht. Anhand der Korrelation der Lebensqualität mit der Krankheitsdauer in der Studie Fx1A-OS-001 konnte gezeigt werden, dass eine jährliche Verschlechterung der Lebensqualität von 6,6 Punkten bei unbehandelten Patienten als klinisch relevant angesehen werden kann. Dass die Anzahl und Dauer der klinischen Symptome der TTR-FAP signifikant mit der Lebensqualität korrelieren, wurde auch im Rahmen des *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) nachgewiesen (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011b).

Zudem korreliert der Norfolk TQoL bei TTR-FAP-Patienten stark mit den verschiedenen NIS-Subskalen und kann zwischen den Krankheitsstadien differenzieren (Vinik et al., 2011).

Der **modifizierte *Body Mass Index* (mBMI)** ist ein etablierter prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten mit TTR-FAP (Suhr et al., 1994, Herlenius et al., 2004, Waddington Cruz et al., 2011). Der Ernährungszustand der Patienten wurde anhand des modifizierten BMI (mBMI) quantifiziert, der im Gegensatz zum BMI den Serum-Albuminwert einbezieht und Ödembildungen berücksichtigt. Ein Anstieg des mBMI bedeutet für den Patienten eine Verbesserung des Ernährungszustandes. Der Verlust der autonomen Nervenfunktion ist eine wesentliche Problematik der progredienten TTR-FAP: Massive Magen-Darm-Beeinträchtigungen, Absorptionsstörungen, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und schwere Diarrhoe resultieren in einem sich zunehmend verschlechternden Ernährungs- und Allgemeinzustandes der Patienten, der bis zu schwerwiegender Kachexie oder Marasmus führen kann. Der mBMI ist signifikant mit dem Überleben der TTR-FAP-Patienten korreliert (Suhr et al., 1994). Darüber hinaus wurde der mBMI als ein prognostisch wichtiger Faktor für die die Erfolgsaussichten der Lebertransplantation und die Überlebenswahrscheinlichkeit (in der Regel die folgenden 3 Monate) nach Lebertransplantation identifiziert (Adams et al., 2000, Barreiros et al., 2010a, Herlenius et al., 2004). Erstmals wurde der mBMI im Jahr 2007 in den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation gemäß §16 TPG als eines von 4 Kriterien zur Durchführung einer Lebertransplantation ausgeführt. Ein mBMI von mindestens 700 ist eine der empfohlenen Voraussetzungen für die Durchführung einer Lebertransplantation (Bundesärztekammer, 2011). Als eines der Kriterien für die Eignung zur Lebertransplantation bildet der mBMI einen patientenrelevanten Nutzen ab. Darüber hinaus wurde in der Studie Fx1A-OS-001 durch den Vergleich des mBMI und der Krankheitsdauer gezeigt, dass der mBMI direkt mit der Krankheitsschwere korreliert, der sich bei Nicht-Behandlung pro Jahr um durchschnittlich 25 Punkte verschlechtert.

Unerwünschte Ereignisse wurden operationalisiert als Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und als Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA v.10 kodiert. Die Verträglichkeit und Sicherheit einer Behandlung ist ein patientenrelevanter Parameter, da sie direkte Aussagen zur Morbidität enthalten.

Diese für die Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie eine für den Patienten relevante Verlangsamung der Progression messen (Veränderung des NIS-LL), sowie die Verbesserung oder Beibehaltung der Lebensqualität (Veränderung des TQoL) und des Ernährungszustandes (Veränderung des mBMI) ausdrücken und die Verträglichkeit der Behandlung (Rate der unerwünschten Ereignisse) widerspiegeln.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen

nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine RCT zur Quantifizierung des Zusatznutzens betrachtet wurde (Abschnitt 4.3.1.1.4), wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Da nur eine RCT zur Quantifizierung des Zusatznutzens betrachtet wurde (Abschnitt 4.3.1.1.4), wurden keine Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Variation meta-analytischer Methodik durchgeführt. In den Einzelstudien durchgeführte Sensitivitätsanalysen, insbesondere hinsichtlich Variation bei der Handhabung fehlender Werte, wurden soweit im Studienbericht referenziert auch im Rahmen dieses Dossiers dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Für den RCT wurden gemäß dem Studienprotokoll für die folgenden Faktoren Subgruppen *a priori* geplant und durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise auf eine Effektmodifikation gibt:

- Geschlecht
- Alter (≤65 Jahre versus >65Jahre)

Subgruppenanalysen wurden nur für die co-primären Endpunkte durchgeführt. Das bedeutet, *a priori* geplante Subgruppenanalysen umfassen den Endpunkt neurologische Einschränkungen (NIS-LL), die *Responder*-Analyse basierend auf dem NIS-LL und die Lebensqualität (TQoL).

Es wurden keine Subgruppenanalysen nach Krankheitsstadium bzw. Schweregrad der Erkrankung durchgeführt, da die Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel hauptsächlich Patienten im Stadium I einschloss.

Die Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht wurden ohne Rechtfertigung durch einen signifikanten Interaktionstest durchgeführt.

Zusätzlich zu den *a priori* geplanten Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht wurde eine *post hoc* Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter (≤50; >50) für die Parameter NIS-LL, TQoL und mBMI durchgeführt. Der Trennpunkt von 50 Jahren ist in der Literatur etabliert, um zwischen Patienten mit frühem und spätem Symptombeginn zu differenzieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11]. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da zur Quantifizierung des Zusatznutzens eine direkte Vergleichsstudie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* zur Verfügung steht, werden keine indirekten Vergleiche herangezogen. Die Abschnitte 4.3.2.1 und 4.3.2.2 verbleiben daher leer.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Fx-005	ja	abgeschlossen	18 Monate	Tafamidis Placebo

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

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011) mit der Zulassung als belegt. Es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Abschnitt 4.3 vorgelegt werden. Um jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 7 nach den Methoden der evidenzbasierten Methoden in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu quantifizieren, werden in den folgenden Kapiteln alle für die

Bewertung des Zusatznutzens relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt und gemäß der VerfO des Gemeinsamen Bundesausschuss bewertet.

Trotz der Betrachtung einer extremen seltenen Indikation mit geschätzten 1,1 pro 100.000 Einwohner in Europa (Orphanet, 2011) wurden mit der Durchführung einer multizentrischen, multinationalen, RCT keine Kompromisse hinsichtlich des Grundkonzepts eines validen Forschungsdesigns (Sicherung der Strukturgleichheit durch Randomisierung, Sicherung der Durchführungs- und Beobachtungsgleichheit durch Verblindung, Sicherung der Analysegleichheit durch Anwendung des ITT-Prinzips) gemacht.

Anhand dieser für die limitierte Patientenpopulation umfangreichen Studie können valide Aussagen zum Nutzen von Tafamidis gemacht werden und die kausale Beziehung zwischen der Intervention und dem Ergebnis nachgewiesen werden. Durch die Randomisierung und die so mögliche Vergleichbarkeit der Kontrollgruppen (Strukturgleichheit) kann das Verzerrungspotential minimiert und so die Aussagekraft der Studie und ihrer Ergebnisse auch bei kleinen Patientenzahlen erhöht werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden allerdings nur eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt.

Der Stand der Information in Tabelle 4-4 ist der 17.11.2011.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen

Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
Fx-005	ClinicalTrials.gov: NCT00409175 (ClinicalTrials.gov, 2011e) International Clinical Trial Registry Platform Search Portal: NCT00409175 (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011)	ja	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Fx-005	ja	ja	nein	ja (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010g)	ja NCT00409175 (ClinicalTrials.gov, 2011e, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Fx-005	Phase II/III, RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten (ohne Lebertransplantation) mit TTR-FAP mit dokumentierter Val30Met-Mutation und positiver Biopsie	Tafamidis 20mg einmal täglich (n=65) Placebo (n=63)	18 Monate	International 1/2007 – 5/2009	Co-Primäre Endpunkte: *Response*, basierend auf NIS-LL Veränderung desTQoL Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderung des NIS-LL Veränderung des *Modified Body Mass Index* Unerwünschte Ereignisse

* Dieser Endpunkt war im Studienprotokoll nicht vorgesehen

TTR-FAP, familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ; Val30Met, Mutationsvariante mit Aminosäureaustausch Valin→Methionin an Position 30; NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*; TQoL, *Total Quality of Life*

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Fx-005	20 mg Tafamidis-Weichkapsel (Fx-1006A) einmal täglich oral	Placebo-Weichkapseln einmal täglich oral	Keine bestimmten Vorbehandlungen, keine *Run-in*-Phase

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter [Jahre]** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Dauer der TTR-FAP-Symptome [Monate]** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**
Fx-005				
Tafamidis	64	39,8 (12,7) 35,5 [25;74]	50,0 / 50,0	47,0 (48,4) 28,0 [3;268]
Placebo	61	38,4 (12,9) 34,0 [22;71]	57,4 / 42,6	34,7 (32,9) 21,0 [2;133]

TTR-FAP, familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ; SD, *Standard Deviation* (Standardabweichung).

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2)

Studie **Gruppe**	**N**	**Ausgangswert NIS-LL** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**	**Ausgangswert TQoL** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**	**Ausgangswert mBMI** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**
Fx-005				
Tafamidis	64	8,4 (11,4) 4,0 [0;54]	27,3 (24,2) 19,0 [-1;110]	1004,5 (165,2) 974,7 [655,1;1510,4]
Placebo	61	11,4 (13,5) 6,0 [0;57]	30,8 (26,7) 22,0 [0;107]	1011,5 (212,9) 983,8 [533,3;1581,5]

NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*; TQoL, *Total Quality of Life*; mBMI, *modified body mass index*; SD, *Standard Deviation* (Standardabweichung).

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleitmedikation)

Studie Gruppe	N*	Patienten, die mindestens ein Medikament erhalten haben n (%)	Patienten, die mindestens ein Schmerzmittel erhalten haben n (%)	Patienten, die mindestens ein Medikament für die Magenmotilität erhalten haben n (%)	Patienten, die mindestens ein Antibiotikum erhalten haben n (%)
Fx-005					
Tafamidis	65	58 (89,2)	30 (46,1)	17 (26,2)	36 (55,3)
Placebo	63	57 (90,5)	35 (55,5)	26 (41,3)	23 (36,5)

* *Safety* Population

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Disposition)

Studie		Tafamidis n (%)	Placebo n (%)
Fx-005	Studie regulär beendet:	47 (72,3)	44 (69,8)
	Studie abgebrochen:	18 (27,7)	19 (30,2)
	- Unerwünschte Ereignisse	4 (6,2)	3 (4,6)
	- Einwilligung zurückgezogen	1 (1,5)	2 (3,2)
	- Lebertransplantation*	13 (20,0)	13 (20,6)
	- Andere	0	1 (1,6)

* Die Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, mussten gemäß Protokoll die Studie abbrechen

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

Studie Fx-005 ist die einzige randomisierte kontrollierte Studie zum zu bewertenden Arzneimittel und beschreibt den Vergleich von Tafamidis mit Placebo. In dieser multizentrischen, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit TTR-FAP mit dokumentierter Val30Met-Mutation eingeschlossen.

Die Studienpopulationen weisen keine demographischen Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht auf. Die Dauer der Symptome sowie die krankheitsspezifischen Ausgangswerte NIS-LL und TQoL unterscheiden sich zwischen den Patienten der Tafamidis- und Placebo-Gruppe. Tafamidis-Patienten haben trotz längerer Dauer der Symptome bessere Ausgangswerte im NIS-LL und im TQoL als Placebo-Patienten (NIS-LL: 8,4 versus 11,4 Punkte; TQoL: 27,3 versus 30,8 Punkte). Da allerdings eine adäquate Randomisierung durchgeführt wurde, ist von einer zufälligen Verteilung auszugehen (4.3.1.2.2). Es sind keine Unterschiede im mBMI erkennbar.

Patienten wurden unabhängig von ihrer Gruppenzuteilung mit individueller symptomatischer Medikation (*Best Supportive Care*) behandelt. Annähernd gleich viele Patienten beider Behandlungsgruppen haben eine Begleitmedikation erhalten. In der Tafamidis-Gruppe

wurden mehr Antibiotika verabreicht; in der Placebo-Gruppe wurden mehr Medikamente gegen gastrointestinale Motilitätsstörungen verabreicht (Tabelle 4-12).

In beiden Gruppen haben annähernd gleich viele Patienten die Studie regulär beendet (72,2% in der Tafamidis-Gruppe und 69,5% in der Placebo-Gruppe). Die häufigste Ursache für eine vorzeitige Beendigung der Studie war in beiden Gruppen die Bereitstellung eines Spenderorgans und nachfolgende Lebertransplantation (jeweils 20% aller randomisierten Patienten in beiden Gruppen).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Fx-005	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie Fx-005 sind der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung zum Behandlungsarm adäquat beschrieben und durchgeführt. Auch die Verblindungsmethodik wurde adäquat beschrieben bzw. durchgeführt. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte durch ein sogenanntes zentrales *Interactive Voice Response System (IVRS)* im Verhältnis 1:1 entweder in die 20 mg Tafamidis erhaltende Behandlungs- oder die Placebo-Gruppe. Die Randomisierung erfolgte in 4er-Blöcken und wurde nach Zentrum stratifiziert.

Sowohl Tafamidis als auch Placebo wurden in länglichen, blickdichten und weichen Weichkapseln verabreicht. Die gleichartige Verpackung der Studienmedikation garantierte eine Verblindung sowohl der Patienten als auch der Behandler. Während der gesamten Studiendauer von 18 Monaten war es nicht nötig, die Verblindung aufzuheben.

Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der co-primären Endpunkte wurde gemäß Protokoll keine alpha-Adjustierung für multiple Vergleiche vorgenommen mit der Begründung, dass beide co-primären Endpunkte simultan bewerten wurden. Aufgrund des Vorliegens einer seltenen Erkrankung und der zitierten Kompromisse hinsichtlich methodischer Faktoren (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006, Windeler und Lange, 2008), führt die fehlende Adjustierung nicht zu einer Abwertung hinsichtlich des Verzerrungspotentials.

Die Studienabbruch-Rate zeigte in beiden Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 4-13).

Die Möglichkeit von Verzerrungen durch Unbalanciertheit zwischen den Gruppen hinsichtlich Krankheitsdauer, besserer Ausgangswerte der Tafamidis-Patienten im NIS-LL und im TQoL als Placebo-Patienten wurde als gering eingestuft. Diese Einschätzung gründet auf den Resultate einer Sensitivitätsanalyse für den NIS-LL, in der eine logistische Regression adjustiert für den NIS-LL Ausgangswert konsistente Resultate zeigte. Für den TQoL enthielt das statistische Analysemodell (ANCOVA) den TQoL Ausgangswert als Kovariate.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Neurologische Einschränkungen (NIS-LL)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL)	Ernährungszustand (mBMI)	Unerwünschte Ereignisse
Fx-005	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Neurologische Einschränkungen (NIS-LL) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL)

Studie	Operationalisierung
Fx-005	Die neurologischen Einschränkungen der Patienten werden anhand der Veränderung des NIS-LL in Monat 18 bezogen auf den Ausgangswert (Baseline) gemessen. Der NIS-LL ist ein Test zur Beurteilung der neurologischen Einschränkungen. Man erhält einen Wert, der den Schweregrad der Defizite an den unteren Extremitäten wie Reflexausfälle, Empfindungsstörungen und verminderte Muskelkraft beinhaltet. Der Wert setzt sich aus der Summe der einzelnen zu untersuchenden Subskalen zusammen und reicht von 0 (keine Defizite) bis 88 (schwere neurologischen Störungen). Die neurologischen Einschränkungen werden auch anhand der Anzahl der Patienten, die eine Veränderung des NIS-LL in Monat 18 von unter 2 Punkten vom Ausgangswert haben, bewertet (*Responder*-Analyse).

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fx-005	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL wurde als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6, 12 oder 18 und der ersten Beobachtung (Tag 0) operationalisiert, wobei die Veränderung zu Monat 18 das primäre Zielkriterium der Studie war. Eine Veränderung größer Null ist als eine Verschlechterung des NIS-LL und damit als Fortschreiten der neurologischen Einschränkung zu interpretieren.

Für den beschriebenen Endpunkt erfolgte in der Studie Fx-005 eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Auch wenn vermehrt die Forderung nach Anwendung nicht-parametrischer Verfahren bei der Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen geäußert wird, so scheint die Stichprobenzahl ausreichend, um die Anwendung parametrischer statistischer Methoden zu rechtfertigen. Neben Mittelwerten werden für quantitative Maßzahlen auch in diesem Dossier stets Mediane und *Ranges* berichtet. Alle Ergebnisse wurden transparent und ausführlich dargestellt. Die ITT-Population umfasst alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen und mindestens einen Wert bei der Messung des NIS-LL und TQoL in der Studie haben oder die Studie aufgrund der Bereitstellung einer Lebertransplantation oder Tod die Studie abbrechen mussten. Fehlende Werte wurden mit der LOCF (*Last observation carried forward*)-Methode ersetzt. Für die *Responder*-Analyse des NIS-LL wurden Patienten, die wegen einer bevorstehenden Lebertransplantation die Studie abbrechen mussten als *Non-Responder* eingestuft. Die Kategorisierung der Transplantations-Patienten als *Non-Responder* in der primären Analyse stellte sich nach der Betrachtung von Sensitivitätsanalysen als äußerst konservativ dar – kann man davon ausgehen, dass der Großteil der Patienten auf einer Wartelist für eine Lebertransplantation standen und, falls ein passendes Spenderorgan zur Verfügung stand, der Transplantation und damit protokollbedingt dem Studienabbruch zustimmten, unabhängig vom Behandlungserfolg. In einer Sensitivitätsanalyse des co-primären Endpunktes, NIS-LL *Response*, wurde anstelle der ITT-Population die *Efficacy Evaluable* Population verwendet. Diese enthält alle ITT-Patienten, die einen Wert des NIS-LL und des TQoL zu Monat 18 hatten sowie mindestens 80% ihrer Studienmedikation bekommen haben und keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufwiesen. Durch diese Modifikation wurden insgesamt 38 Patienten von der ITT-Population ausgeschlossen: 19 Tafamidis-Patienten und 19 Placebo-Patienten. Diese Studienpopulation und

Sensitivitätsanalyse wurde bereits im Studienprotokoll spezifiziert. Bei Varianzanalysen mit wiederholten Messungen wurde die Analyse auf der Basis von „*Observed Cases*“ (beobachteten Werten) unter Verwendung des *linear mixed models* durchgeführt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung wurden nicht gefunden, jedoch ist der Endpunkt nicht für die TTR-FAP sondern für die diabetische Neuropathie validiert (Abschnitt 4.2.5.2). Da die TTR-FAP allerdings eine sehr seltene Erkrankung (*Orphan Drug*) ist und sich die beiden Krankheitsbilder in ihrer Symptomatik und dem Verlauf der Neurodegeneration sehr ähneln, kann der Endpunkt zur Messung neurologischer Einschränkungen der TTR-FAP verwendet werden (Vinik et al., 2011). Die Gefahr einer Verzerrung wird als sehr gering eingeschätzt. Die detaillierte Begründung für die Anwendung indikationsfremder Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für neurologische Einschränkugen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ausgangswert und Endwert)

Studie	**NIS-LL Ausgangswert N / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**NIS-LL in Monat 18 N / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**		
Fx-005						
Tafamidis	64	8,4 (11,40)	4,000 [0,00;53,50]	48	9,417 (13,143)	5,750 [0,00;64,50]
Placebo	61	11,4 (13,54)	6,000 [0,00 ;57,25]	47	16,449 (19,283)	9,500 [0,00;75,00]

NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*; SD: *Standard Deviation* (Standardabweichung)

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tafamidis Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]			Placebo Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]			Zeit [Monate]	Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo* [95%-KI]	p-Wert
Fx-005	60	1,260 (0,6406)	0,250 [-4,50; 10,00]	57	2,075 (0,6573)	1,000 [-5,00; 35,50]	Nach 6 Monaten	-0,814 [-2,632;1,004]	0,3769
	49	1,353 (0,793)	0,000 [-8,50 ;13,50]	50	4,723 (0,8015)	2,000 [-6,00 – 37,50]	Nach 12 Monaten	-3,370 [-5,611;-1,130]	0,0035
	48	2,809 (0,9507)	1,000 [-4,50; 19,75]	47	5,833 (0,932)	3,000 [-6,00; 42,00]	Nach 18 Monaten	-3,024 [-5,699;-0,348]	0,0271

*Basiert auf einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen basierend auf *linear mixed models* (*repeated measurements, observed cases analysis*)
KI: Konfidenzintervall; LS-Mittelwert: *Least square* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Mittelwert); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Während der 18-monatigen Behandlungsphase zeigten sich durchschnittlich geringere neurologische Einschränkungen gemessen am NIS-LL bei der Tafamidis-Gruppe als bei Placebo-Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (LS-Mittelwert [±SE]: 2,809±0,9507 vs. 5,833±0,932; p=0,0271) (Tabelle 4-19). Placebo-Patienten haben im Mittel einen NIS-LL-Ausgangswert von 11,4 Punkten. Nach 18 Monaten verschlechterte sich dieser Wert auf 16,449. Dahingegen wiesen Tafamidis-Patienten nach 18 Monaten einen mittleren NIS-LL-Wert von 9,427 auf bei einem Ausgangswert von 8,4 Punkten. Tafamidis kann somit eine Verschlechterung des NIS-LL um 50% reduzieren.

Die klinische Relevanz dieser Veränderung auf der NIS-LL Skala wird durch eine Reponder-Analyse hervorgehoben. Im *Consensus Report of the Peripheral Nerve Society on diabetic polyneuropathy* und in klinischen Studien wurde eine Anstieg des NIS-LL um 2 Punkte als die kleinste wahrnehmbare Verschlechterung beschrieben (Peripheral Nerve Society, 1995, Dyck et al., 1995, Dyck et al., 1997, Apfel et al., 2000). Angesichts der Relevanz einer Veränderung um 2 Punkten auf der Gesamtskala mit möglichen Werten von 0 bis 200, kann bei einer Zunahme von 2 Punkten auf der Subskala NIS-LL, die Werte von 0 bis 88 annehmen kann, von einer für den einzelnen Patienten spürbaren Verschlechterung der neurologischen Funktion ausgegangen werden. Der Anstieg um 2 Punkte auf der NIS-LL Skala eignet sich somit als MID für das Fortschreiten der Symptomatik auf individueller Patientenebene und somit als *Response*-Kriterium.

Ein *Responder* wurde definiert als ein Patient ohne spürbare Krankheitsprogression, das heißt mit einem NIS-LL von <2 Punkten. Im Gegensatz dazu wurde ein *Non-Responder* als ein Patient mit einer spürbaren Krankheitsprogression, also mit einer Veränderung des NIS-LL von ≥2 Punkten definiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Anzahl der *Responder* (Patienten mit einem NIS-LL Veränderung <2) nach 18 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tafamidis Total / n / % [95%-KI]			Placebo Total / n / % [95% KI]			Population	p-Wert*	Odds Ratio** [95% KI]
Fx-005	64	29	45,3 [33,1;57,5]	61	18	29,5 [18,1;41,0]	ITT (*Last observation carried forward*)	0,0682	0,51 [0,24; 1,06]
	45	27	60,0 [45,7;74,3]	42	16	38,1 [23,4;52,8]	*Efficacy Evaluable*	0,0411	0,41 [0,17; 0,97]

*Basiert auf eine Chi-Quadrat-Test ** Werte gelten für *Non-Response*
ITT, *Intention to treat population;* NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs;* KI: Konfidenzintervall.

Die Veränderung des NIS-LL wurde mithilfe einer im Studienprotokoll prädefinierten *Responder*-Analyse untersucht. Dabei erlaubt die Responsedefinition (Anstieg von weniger als 2 Punkten) eine Bewertung der klinischen Relevanz auf individueller (Patienten-)ebene. Die *Responder*-Analyse wurde auf der Basis der ITT-Population durchgeführt, in der fehlende Werte gemäß der *Last observation carried forward* (LOCF)-Methode ersetzt wurden. Patienten, die die Studie aufgrund einer Lebertransplantation abgebrochen haben, wurden dabei gemäß Protokoll – sehr konservativ – als *Non-Responder* betrachtet. Nach 18 Monaten hatten 45,3% der Tafamidis-Gruppe und 29,5% in der Placebo-Gruppe einen Anstieg von weniger als 2 Punkten (p=0.068). Betrachtet man in einer Sensitivitätsanalyse die *Efficacy Evaluable* Population nach 18 Monaten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p=0,0411) zwischen den Behandlungsgruppen (60% *Responder* in der Tafamidis-Gruppe und 38,1% in Placebo-Gruppe). Bezogen auf Werte für Non-*Response* (Progression) nach 18 Monaten zeigt das *Odds Ratio* von 0,51 95%-KI: [0,24; 1,06] in der ITT Analyse bzw. das *Odds Ratio* von 0,41 95%-KI: [0,17; 0,97] basierend auf der Analyse der *Efficacy Evaluable* Population einen großen Effekt von Tafamidis gegenüber Placebo im Hinblick auf die Vermeidung der Progression.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da es nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie für das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis gibt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL)

Studie	Operationalisierung
Fx-005	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird gemessen anhand der Veränderung der (*Total Quality of Life (TQoL*), ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der die krankheitsspezifische Lebensqualität von Menschen mit diabetischer Neuropathie abbildet. Der Wert ergibt sich formal aus der Summe der 5 Kategorien (35 Fragen) des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen und reicht von -2 (bestmögliche Lebensqualität) bis 138 (keine Lebensqualität).

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fx-005	niedrig	ja	ja	Nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Veränderung der Lebensqualität anhand der *Total Quality of Life* (TQoL) ergibt sich formal als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6, 12 und 18 und der ersten Beobachtung (Tag 0). Ein sich aus der Differenz ergebender positiver Wert ist gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Für den beschriebenen Endpunkt erfolgte eine Analyse der ITT-Population (Definition der ITT-Population gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1) mittels adäquater statistischer Verfahren. Auch wenn vermehrt die Forderung nach Anwendung nicht-parametrischer Verfahren bei der Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen geäußert wird, so scheint die Stichprobenzahl ausreichend, um die Anwendung parametrischer statistischer Methoden zu rechtfertigen. Neben Mittelwerten werden für quantitative Maßzahlen auch in diesem Dossier stets Mediane und *Ranges* berichtet. Alle Ergebnisse wurden ausführlich sowohl in tabellarischer Form für die einzelnen Beobachtungszeitpunkte als auch in tabellarischer und graphischer Form für die sich ergebenden formalen Veränderungen dargestellt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichtserstattung lassen sich nicht finden, jedoch ist der Fragebogen, der die Lebensqualität abbildet für die diabetische periphere Neuropathie validiert (4.2.5.2). Da die TTR-FAP eine seltene Erkrankung (*Orphan Drug*) ist und die Symptomatik und Progression der Krankheitsbilder insbesondere im Anfangsstadium vergleichbar sind (Vinik et al., 2011), wird die Gefahr einer Verzerrung als sehr gering eingeschätzt.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ausgangswert und Endwert)

Studie	**TQoL Ausgangswert N / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**TQoL in Monat 18 N / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**		
Fx-005						
Tafamidis	64	27,3 (24,17)	19,0 [-1 – 110]	48	25,6 (27,06)	12,5 [-1 – 113]
Placebo	61	30,8 (26,72)	22,0 [0 – 107]	47	35,4 (29,10)	28,0 [-1 – 96]

TQoL, *Total quality of life;* SD, *Standard Deviation* (Standardabweichung).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse der ITT-Population und der *Efficacy Evaluable* Population)

Studie (Population)	**Tafamidis Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]**			**Placebo Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]**			**Zeit [Monate]**	**Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo [95%-KI]**	**p-Wert**
Fx-005* (ITT; rep. measurem.)	60	1,2 (1,99)	1,0 [-43;52]	57	0,2 (2,04)	1,0 [-52;39]	Nach 6 Monaten	0,9 [-4,7;6,6]	0,7424
	49	1,5 (2,31)	-1,0 [-35;44]	50	4,5 (2,31)	4,0 [-66;53]	Nach 12 Monaten	-3,0 [-4,7;6,6]	0,3667
	48	2,7 (2,83)	-0,5 [-36;43]	47	7,8 (2,86)	4,0 [-74;65]	Nach 18 Monaten	-5,1 [-13,1;2,9]	0,2090
Fx-005 (ITT; LOCF)	64	2,0 (2,31)	1,0 [-36;43]	61	7,2 (2,36)	6,0 [-74;65]	Nach 18 Monaten	-5,2 [-11,8, 1,3]	0,1157
Fx-005 (EEP**)	45	0,1 (2,98)	-1,0 [-36;43]	42	8,9 (3,08)	5,0 [-74;65]	Nach 18 Monaten	-8,8 [-17,4;-0,2]	0,0454

KI: Konfidenzinterfall; LS Mittelwert: Least square Mittelwert (Kleinste-Quadrate-Mittelwert); SE: Standard
LS Mittelwert: Least square Mittelwert (Kleinste-Quadrate-Mittelwert); SE: Standard Error (Standardfehler)

* Die Analyse der ITT-Population basiert auf einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen basierend auf *linear mixed models* (*repeated measurements*)

** Die Analyse der *Efficacy Evaulable* Population basiert auf einer Kovarianzanalyse mit dem TQoL-Ausgangswert und der Behandlung als Faktoren

Die Lebensqualität verschlechterte sich im Laufe der Behandlungsdauer von 18 Monaten in der Tafamidis-Behandlungsgruppe im Mittel um 2,7 Punkte. Im Gegensatz dazu verschlechterte sich die Lebensqualität der Placebo-Gruppe um 7,8 Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist aufgrund der großen Streuung der Ergebnisse zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Allerdings steigt die Differenz des Behandlungseffekts von Monat 6 bis 18 (Differenzen der LS-Mittelwerte [95%-KI]: 0,9 [-4,7;6,6] / -3,0 [-4,7;6,6] / -5,1 [-13,1;2,9]) kontinuierlich an, d. h. der Erhalt der Lebensqualität der Tafamidis-Patienten gegenüber nicht-behandelten Patienten war mindestens vergleichbar mit der von Placebo-Patienten, tendenziell sogar besser.

Wie bereits für den NIS-LL, so wurden auch für den co-primären Endpunkt TQoL präspezifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Schätzer zu überprüfen, etwa um den Einfluss des Auftretens von Lebertransplantationen einzuschätzen. Bei der primären ITT-Analyse (LOCF) auf der Basis der adjustierten mittleren (LS-Mittelwert) Veränderung zum Ausgangswert war der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant (p=0,1157). In der Placebo-Gruppe ließ sich eine statistisch signifikante Verschlechterung der Lebensqualität nach 18 Monaten (p=0,002) erkennen; die Veränderungen in der Tafamidids-Gruppe waren nicht signifikant (p=0,384). Eine Sensitivitätsanalyse auf der Basis der *Efficacy Evaluable* Population, also auf der Basis der Patienten mit voller Behandlungsdauer und ohne solche, die die Studie aufgrund einer Transplantation abgebrochen hatten, zeigte im Gegensatz zur ITT-Analyse nicht nur numerische, sondern auch statistisch signifikante Vorteile in der Tafamidis-Gruppe bezüglich der Veränderung der Lebensqualität nach 18 Monaten (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010g).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da es nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie für das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis gibt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.3 Ernährungszustand (mBMI) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Ernährungszustandes (mBMI)

Studie	Operationalisierung
Fx-005	Der Ernährungszustand wird anhand der Veränderung des mBMI bestimmt. Eine Abnahme des mBMI spiegelt die Unterernährung der Patienten, die häufig am Verlust der autonomen Nervenfunktion leiden wider, was Magen-Darm-, Absorptions- und Exkretionsstörungen verursacht.

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Ernährungszustand (mBMI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fx-005	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie Fx-005 ist der mBMI wie folgt formal definiert:

$$\text{mBMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2} \times \text{Serumalbumin } [\frac{\text{g}}{\text{L}}]$$

Die Veränderung des mBMI wurde als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6, 12 und 18 und der ersten Beobachtung (Tag 0) gemessen. Ein sich aus der Differenz ergebender positiver Wert bedeutet eine Zunahme des mBMI und damit verbunden eine reale Gewichtszunahme, und stellt für die Patienten demzufolge eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.

In der Studie Fx-005 wurde eine Analyse der ITT-Population (Definition der ITT-Population gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1) mit Hilfe adäquater statistischer Verfahren für den Endpunkt mBMI durchgeführt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung beziehungsweise auf das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht gefunden.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Ernährungszustand (mBMI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ausgangswert und Endwert)

Studie	mBMI Ausgangswert N / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			mBMI in Monat 18 N / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]		
Fx-005						
Tafamidis	64	1004,6 (165,2)	974,7 [655-1510]	49	1038,0 (157,29)	1025,7 [609-1474]
Placebo	61	1011,5 (212,92)	983,8 [532-1581]	46	992,9 (248,42)	982,6 [568-1584]

mBMI, *modified body mass index*; SD, *Standard deviation* (Standardabweichung).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustands (mBMI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tafamidis Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]			Placebo Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]			Zeit [Monate]	Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo* [95%-KI]	p-Wert
Fx-005	60	17,1 (8,90)	19,0 [-127;167]	56	-30,5 (9,19)	-21,8 [-181;119]	Nach 6 Monaten	47,6 [22,3;72,9]	0,0003
	49	19,4 (10,23)	18,1 [-154;170]	50	-30,7 (10,24)	-33,4 [-197;166]	Nach 12 Monaten	50,2 [21,5;78,8]	0,0007
	49	39,3 (11,54)	43,4 [-123;198]	46	-33,8 (11,83)	-32,2 [-208;186]	Nach 18 Monaten	73,1 [40,4;105,8]	<0,0001

*Basiert auf einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (*repeated measurements*)
KI: Konfidenzinterfall; LS-Mittelwert: *Least square* Mittelwert (Kleinste-Quadrate-Mittelwert); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Patienten, die eine Behandlung mit Tafamidis erhielten, haben nach 18 Monaten einen im Mittel um 39,3 (LS-Mittelwert [±SE]: 39,3±11,54) höheren mBMI und konnten ihren Ernährungszustand damit sogar verbessern. Dagegen verschlechterte sich der mBMI in der Placebo-Gruppe im Mittel um -33,8 (LS-Mittelwert [±SE]: 33,8±11,83). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist zu jedem Zeitpunkt signifikant (Differenzen der LS-Mittelwerte: 47,6 in Monat 6, 50,2 in Monat 12 und 73,1 in Monat 18) (p=0,0003 / 0,0007 / <0,0001). Der Behandlungsunterschied von Tafamidis versus Placebo nach 18 Monaten beträgt 73,1 (95%-KI: [40,4;105,8], Hedges' g: 0,86 95%-KI: [0,44; 1,28]), was eine klinische Relevanz bedeutet, da das gesamte Konfidenzintervall des Hedges' g über der Irrelevanzgrenze von 0,2 liegt.

Ein hoher Wert des mBMI spiegelt einen guten Ernährungszustand wider. Ein besserer mBMI korreliert mit einer besseren Prognose und einer längeren Überlebenszeit nach LTx (Abschnitt 4.2.5.2). Der mBMI wird deshalb unter anderem als eines der Entscheidungskriterien für die Durchführbarkeit einer Lebertransplantation vorgeschlagen und ist damit für die Patienten nicht nur hinsichtlich des körperlichen Befindens, sondern auch hinsichtlich einer weiterführenden Behandlungsoption von essentieller Bedeutung. Ein mBMI von mindestens 700 ist laut Richtlinie der Bundesärztekammer eine der empfohlenen Voraussetzungen für eine Lebertransplantation (Bundesärztekammer, 2011).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da es nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie für das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis gibt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Fx-005	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fx-005	niedrig	ja	ja*	nein	nein	niedrig

* Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird die *Safety*-Population betrachtet

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse wurde anhand der *Safety*-Population durchgeführt, also allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Die Verblindung der Endpunkterheber wurde während der Studie gewährleistet. Andere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden werden. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde für die Studie als niedrig bewertet.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprechen den Definitionen in den Studien. Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls laut Studienprotokoll als Ereignisse definiert, die vom behandelnden Arzt als möglich, wahrscheinlich oder definitiv mit der Behandlung in Beziehung stehend beurteilt wurden.

Tabelle 4-31 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter bzw. therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen zusammen.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Gesamtrate therapiebezogener* unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Fx-005					
Tafamidis	65	60 (92,1)	39 (60,0)	6 (9,2)	4 (6,2)
Placebo	63	61 (96,8)	43 (68,3)	5 (7,9)	3 (4,8)
OR [95%-KI]		0,39 [0,07;2,11]	0,70 [0,34;1,44]	1,18 [0,34;4,08]	1,31 [0,28;6,11]

* Ereignis steht in einer möglichen, wahrscheinlichen oder definitiven Beziehung zur Studienmedikation.
KI, Konfidenzintervall; OR; *Odds Ratio*.

Tabelle 4-31 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zusammen. Bei den Angaben handelt es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen. Hinsichtlich der Sicherheit beider Behandlungsgruppen gemessen an der Rate unerwünschter Ereignisse, therapiebezogener unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Auch die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unterscheidet sich nicht.

Um das Sicherheitsprofil und die damit verbundenen Nebenwirkungen besser verstehen zu können, wurden die häufigsten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse, das heißt alle Ereignisse, die in mehr als 5% der Patienten unabhängig von der Behandlung beobachtet wurden, in Tabelle 4-32 aufgelistet.

Tabelle 4-32: Die am häufigsten (>5% der Patienten) dokumentierten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Häufigste* unerwünschte therapiebezogene Ereignisse	**Tafamidis (N=65) n (%)**	**Placebo (N=63) n (%)**
Harnwegsinfektion	7 (10,8)	0
Diarrhoe	6 (9,2)	7 (11,1)
Schmerzen im Oberbauch	5 (7,7)	2 (3,2)
Schmerzen in den Extremitäten	5 (7,7)	3 (4,8)
Kopfschmerzen	5 (7,7)	10 (15,9)
Übelkeit	4 (6,2)	6 (9,5)
Erbrechen	3 (4,6)	5 (7,9)
Obstipation	1 (1,5)	4 (6,3)
Neuropathische Schmerzen (Neuralgie)	1 (1,5)	7 (11,1)
Muskelspasmus	1 (1,5)	5 (7,5)
Periphäres Ödem	1 (1,5)	5 (7,5)
Fatigue	0 (0,0)	5 (7,9)
Parästhesie	0 (0,0)	6 (9,5)

* Bei >5% der Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen beobachtet

Betrachtet man die häufigsten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse, fällt auf, dass Tafamidis-Patienten häufiger an einer Harnwegsinfektion litten (10,8% der Tafamidis-Patienten und kein Placebo-Patient). Daraus erklärt sich die vermehrte Gabe von Antibiotika bei Tafamidis-Patienten (Tabelle 4-12). Placebo-Patienten erlitten mehr gastrointestinale Störungen wie Obstipation, Übelkeit und Erbrechen sowie neurologische Störungen wie Parästhesien, neuropathische Schmerzen (Neuralgien) und Kopfschmerzen sowie Fatigue.

Unerwünschte Ereignisse, die für die mit Tafamidis behandelten Patienten zum Studienabbruch führten, waren Diarrhoe, Übelkeit, Schwangerschaft und Urtikaria. Unerwünschte Ereignisse, die für die mit Placebo behandelten Patienten zum Studienabbruch führten, waren kardiale Amyloidose, Nausea, Müdigkeit und Parästhesie. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (siehe Tabelle 4-32) war mild oder moderat, war nicht von Dauer und führte nicht zu einem Studienabbruch; 5.5% der gesamten Patientenpopulation schieden aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der Studie aus. In dieser Studie konnte eine hohe Sicherheit sowie eine gute Verträglichkeit von Tafamidis bestätigt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da es nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie für das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis gibt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

Für die Endpunkte neurologische Einschränkungen (NIS-LL), die *Responder*-Analyse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) wurden *a priori* geplante Subgruppenanalysen gemäß Protokoll nach Alter (≤65 versus >65) und Geschlecht durchgeführt. Interaktionen wurden auf Signifikanz geprüft und waren zum Niveau von 0,2 nicht signifikant. Subgruppenanalysen wurden dennoch durchgeführt. Die *a priori* Subgruppenanalyse wurde mit der ITT-Population durchgeführt und fehlende Werte mit der *LOCF*-Methode ersetzt (Werte von Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurden nicht ersetzt).

Post hoc wurden zusätzlich Subgruppenanalysen nach Alter zu Beginn der Erkrankung (≤50 versus >50 Jahre) für die Endpunkte NIS-LL, TQoL und mBMI durchgeführt. Die *post hoc* Subgruppenanalysen wurden anhand der ITT-Population (*observed cases*).

4.3.1.3.2.1 Neurologische Einschränkungen (NIS-LL) – RCT

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Geschlecht (Tabelle 4-33 und Tabelle 4-35) und Alter (Tabelle 4-34 und Tabelle 4-36) jeweils für die Parameter neurologische Funktion (NIS-LL) und Anzahl der *Responder* (NIS-LL<2) dargestellt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis** **Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]**			**Placebo** **Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]**			**Zeit**
Männer	29	9,62 (11,122)	7,00 [0,0;57,0]	25	3,68 (8,479)	2,00 [-4,00;35,5]	6 Monate
	29	2,58 (4,169)	1,00 [-3,0;13,5]	25	5,73 (8,488	2,5 [-4,0;37,5]	12 Monate
	29	4,00 (4,036)	3,00 [-4,0;13,5]	25	7,34 (8,921)	5,50 [0,0;42,0]	18 Monate
Frauen	31	0,25 (2,530)	0,00 [-4,5;6,6]	32	0,82 (3,844)	0,00 [-5,0;16,3]	6 Monate
	31	0,16 (3,200)	0,00 [-8,5;11,0]	32	3,49 (6,199)	2,00 [-6,00;24,3]	12 Monate
	31	1,04 (4,253)	0,00 [-4,5;19,8]	32	3,79 (7,618)	1,75 [-6,0;29,5]	18 Monate

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis** **Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]**			**Placebo** **Total / LS Mittelwert (SE) / Median [*Range*]**			**Zeit**
≤65	55	1,10 (2,889)	0,00 [-4,5;10,0]	54	2,05 (6,526)	1,00 [-6,0;35,5]	6 Monate
	55	1,05 (3,680)	0,00 [-8,5;13,5]	54	4,34 (7,328)	2,00 [-6,0;37,5]	12 Monate
	55	2,21 (4,316)	1,00 [-4,5;19,8]	54	5,28 (8,294)	3,19 [-6,0;42,0]	18 Monate
>65	5	3,00 (4,077)	4,00 [-2,5;8,0]	3	2,5 (4,50)	2,5 [-2,0;7,0]	6 Monate
	5	4,40 (4,967)	2,00 [-0,5;10]	3	6,83 (7,943)	2,50 [2,0;16,0]	12 Monate
	5	5,30 (4,481)	7,00 [0,5;9,5]	3	6,50 (10,851)	1,00 [-0,5;19,0]	18 Monate

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Anzahl der *Responder* (NIS-LL <2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis Total / n / %**			**Placebo Total / n / %**			**Zeit**
Männer	32	16	50,0	26	12	46,2	6 Monate
	32	13	40,6	26	7	26,9	12 Monate
	32	9	28.1	26	5	19,2	18 Monate
Frauen	32	23	71,9	35	21	60,0	6 Monate
	32	22	68,8	35	13	37,1	12 Monate
	32	20	62,5	35	13	37,1	18 Monate

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Anzahl der *Responder* (NIS-LL <2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis Total / n / %**			**Placebo Total / n / %**			**Zeit**
≤65	59	37	62,7	58	32	55,2	6 Monate
	59	33	55,9	58	20	34,5	12 Monate
	59	27	45.8	58	16	27,6	18 Monate
>65	5	2	40,0	3	1	33,3	6 Monate
	5	2	40,0	3	n.b.	n.b.	12 Monate
	5	2	40,0	3	2	66,7	18 Monate

n.b., nicht berichtet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden aufgrund der geringen Patientenanzahl in der Studie nur deskriptiv dargestellt.

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen, die mit Tafamidis behandelt wurden, war die Veränderung des NIS-LL geringer als bei den Placebo-behandelten Patienten. Ein quantitativer Unterschied zwischen den Geschlechtern war nicht zu beobachten bezogen auf den Vergleich Tafamidis gegen Placebo. Generell, d.h. unabhängig von der Intervention, war jedoch bei Frauen der Anteil der *Responder* höher als der der Männer.

Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Altersgruppe der über 65-Jährigen (n=8) ist eine valide Aussage über den Therapieeffekt bzw. Unterschiede zwischen den Subgruppen nicht möglich.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Placebo** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Zeit** **[Monate]**
<50	49	0,9 (2,86)	0,0 [-4,5;10,0]	47	1,6 (4,87)	1,0 [-5,0;24,5,0]	6 Monaten
	41	0,2 (3,22)	0,0 [-8,5;11,0]	41	4,3 (7,70)	2,0 [-6,0;37,5]	12 Monaten
	41	1,9 (4,36)	1,0 [-4,5;19,8]	40	4,8 (8,70)	2,8 [-6,0;42,0]	18 Monaten
≥50	11	2,9 (3,25)	2,5 [-2,5;8,0]	10	4,5 (11,23)	0,5 [-2,0;35,5]	6 Monaten
	8	4,9 (5,22)	2,0 [-0,5;13,5]	10	6,6 (7,44)	2,3 [0,0;18,5]	12 Monaten
	7	3,9 (4,41)	0,5 [0,0;950]	7	8,6 (8,31)	6,0 [-0,5;19,0]	18 Monaten

Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Subgruppe der Patienten, die zu Beginn der Erkrankung (bzw. der Symptomatik) bereits 50 Jahre oder älter waren, und der großen Streuung / Spannbreite der Resultate sind valide Aussagen nicht möglich.

4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) – RCT

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Geschlecht (Tabelle 4-38) und Alter (Tabelle 4-39) für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) nach 18 Monaten dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Placebo** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Zeit**
Männer	29	1,0 (14,62)	1,0 [-43,0;37,0]	25	2,7 (18,28)	3,0 [-52,0;39,0]	6 Monaten
	21	0,9 (10,79)	0,0 [-24,0;29,0]	21	6,5 (24,88)	11,0 [-66,0;53,0]	12 Monaten
	32	2,5 (11,93)	1,5 [-19,0;37,0]	26	9,0 (27,27)	8,4 [-74,0;65,0]	18 Monaten
Frauen	31	1,3 (16,75)	2,0 [-33,0;52,0]	32	-1,7 (12,10)	-0,5 [-29,0;18,0]	6 Monaten
	28	1,3 (17,18)	-2,0 [-35,0;44,0]	29	3,2 (13,60)	4,0 [-32,0;36,0]	12 Monaten
	32	2,2 (16,98)	-1,0 [-36,0;43,0]	35	5,3 (19,29)	4,0 [-36,0;47,0]	18 Monaten

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Placebo** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Zeit**
≤65	55	0,7 (15,82)	1,0 [-43,0;52,0]	54	-0,3 (15,03)	0,5 [-52,0;39,0]	6 Monaten
	44	1,7 (14,69)	-0,5 [-35,0;44,0]	47	4,0 (19,28)	4,0 [-66,0;53,0]	12 Monaten
	59	3,1 (14,85)	1,0 [-36,0;43]	58	6,3 (22,58)	6,4 [74,0;65,0]	18 Monaten
>65	5	6,0 (13,87)	13,87 [-13,0;20,0]	3	9,7 (16,86)	2,0 [-2,0;29,0]	6 Monaten
	5	-4,0 (14,78)	-5,0 [-24,0;17,0]	3	14,3 (12,34)	11,0 [4,0;28,0]	12 Monaten
	5	-6,4 (5,9)	-5,0 [-13,0;2,0]	3	17,3 (32,01)	3,0 [-5,0;54,0]	18 Monaten

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden aufgrund der geringen Patientenanzahl in der Studie nur deskriptiv dargestellt.

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen, die mit Tafamidis behandelt werden, ist die Veränderung der Lebensqualität geringer als bei den Placebo-Patienten. Ein quantitativer Unterschied, d.h. eine Variation des Behandlungseffekt (Tafamidis gegenüber Placebo) ist zwischen den Geschlechtern ist nicht zu beobachten.

In der Altersgruppe der über 65-Jährigen gab es insgesamt nur 8 Patienten. Aufgrund dieser geringen Patientenanzahl ist eine valide Interpretation nicht möglich.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Placebo** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Zeit** **[Monate]**
<50	49	-1,0 (13,12)	1,0 [-43,0;27,0]	47	-0,6 (15,09)	0,0 [-52,0'39,0]	6 Monaten
	41	0,8 (14,37)	-1,0 [-35,0;44,0]	41	2,6 (19,89)	2,0 [-66,0;53,0]	12 Monaten
	41	2,4 (15,04)	1,0 [-36,0;43,0]	40	7,0 (25,23)	3,5 [-74,0;65,0]	18 Monaten
≥50	11	10,9 (22,06)	13,0 [-14,0;52,0]	10	4,4 (15,41)	2,5 [-29,0;29,0]	6 Monaten
	8	2,5 (17,01)	-2,5 [24,0;29,0]	10	12,5 (11,04)	10,5 [0,0;35,0]	12 Monaten
	7	-0,4 (14,05)	-5,0 [-24,0;29,0]	7	8,4 (24,90)	4,0 [-27,0;54,0]	18 Monaten

Aufgrund der wenigen Patientenzahlen und der großen Streuung / Spannbreite sind valide Aussagen nicht möglich.

4.3.1.3.2.3 Ernährungszustand (mBMI) – RCT

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter für die Veränderung des Ernährungszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tafamidis** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Placebo** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Zeit** **[Monate]**
<50	49	19,5 (66,34)	26,5 [-126,6;167,2]	47	-32,2 (69,36)	-25,6 [-180,6;119,2]	6 Monaten
	41	18,2 (77,03)	17,7 [-154,0;182,3]	40	-25,7 (79,08)	-29,2 [-196,8;166,2]	12 Monaten
	42	36,1 (74,89)	43,8 [-123,5;198,4]	40	-26,4 (86,95)	-32,2 [-197,0;185,6]	18 Monaten
≥50	11	9,1 (78,39)	-22,9 [-106,8;135,3]	9	-15,0 (74,07)	7,8 [-111,8;86,1]	6 Monaten
	8	33,0 (43,71)	29,8 [-44,0;99,8]	10	-43,1 (58,58)	-33,9 [147,8;35,0]	12 Monaten
	7	55,3 (74,56)	43,4 [-42,4;191,0]	6	-52,5 (99,74)	-32,8 [-208,5;84,5]	18 Monaten

Da die Gruppe der Patienten, bei denen die Erkrankung erst im höheren Alter begann (≥ 50 Jahre), sehr klein ist, kann man keine validen Erkenntnisse über die Variation des Behandlungseffekts zwischen den Subgruppen gewinnen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen zeigen den positiven Effekt und Nutzen von Tafamidis für Patienten mit TTR-FAP. Da für TTR-FAP derzeit keine medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung steht und alle Patienten im Rahmen des Studienprotokolls symptomatische medikamentöse Behandlung (*Best Supportive Care*) erhalten durften, wird der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Tafamidis aus einer direkt vergleichenden RCT im Vergleich zu Placebo-Patienten abgeleitet, die ausschließlich *Best Supportive Care* erhielten.

Der Zusatznutzen von Tafamidis wurde anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte bemessen: neurologische Einschränkungen (NIS-LL), gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL), Ernährungszustand (mBMI) und unerwünschte Ereignisse. In Relation zur alleinigen Gabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* (Placebo-Gruppe) zeigten die zusätzlich mit Tafamidis behandelten Patienten eine verlangsamte Progression der TTR-FAP. Trotz der durch die Seltenheit der Erkrankung bedingten kleinen Gruppengröße zeigt die Summe der Ergebnisse der patientenrelevanten Parameter deutlich, dass Tafamidis die Progression der Erkrankung hemmen kann.

Neurologische Einschränkungen (NIS-LL)

Die zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen bereits entstandenen Amyloidosen und die damit verbundenen neurodegenerativen Symptome der TTR-FAP sind irreversibel. Ziel der Therapie mit Tafamidis ist somit vorrangig die Reduktion oder Verzögerung der Krankheitsprogression.

Eine Veränderung der neurologischen Einschränkungen wurde mithilfe des NIS-LL ermittelt, wobei ein Anstieg im NIS-LL eine Verschlechterung bedeutet. Der in der Placebo-Gruppe beobachtete Anstieg im NIS-LL bedeutet eine signifikante Verschlechterung der Befunde im

Vergleich zur Tafamidis-Gruppe in Monat 12 (LS-Mittelwerte [±SE]: 4,7±0,8 vs. 1,3±0,8, p=0,0035) und in Monat 18 (LS-Mittelwerte [±SE]: 5,8±0,1 vs. 2,8±0,9, p=0,0271).

Die Relevanz der Veränderung im NIS-LL wurde anhand einer *Responder*-Analyse untersucht. Patienten mit keiner relevanten Verschlechterung, d.h. mit einem Anstieg im NIS-LL um weniger als 2 Punkte wurden als *Responder* definiert, da eine 2-Punkte-Veränderung auf der NIS-Skala die kleinste wahrnehmbare Veränderung darstellt, die der Patient bzw. der behandelnde Arzt erkennen können (Dyck et al., 1995, Peripheral Nerve Society, 1995, Dyck et al., 1997, Apfel et al., 2000). Ein Anstieg in der NIS-Subskala NIS-LL von 2 oder mehr Punkten wird daher mit einer spürbaren Progression der Erkrankung gleichgesetzt. Nach 18 Monaten hatten 45% der Tafamidis-Patienten einen Anstieg im NIS-LL kleiner als 2 Punkte und zeigten keine spürbare Progression. Im Vergleich dazu hatten nur 29,5% in der Placebo-Gruppe (p=0,068) keine spürbare Progression. Die *Responder*-Analyse zeigte, dass ein größerer Teil der mit Tafamidis behandelten Patienten eine Verlangsamung der Progression der Krankheit in Monat 18 hatten. Das *Odds Ratio* (Werte für *Non-response*) für die primäre Analyse auf Basis der ITT-Population nach 18 Monaten beträgt 0,51 95%-KI: [0,24; 1,06]. Da die ITT-Analyse unter anderem Patienten, die wegen der Verfügbarkeit eines Spenderorgans die Studie abbrachen, als *Non-Responder* wertete, was einen äußerst konservativen Ansatz darstellt, wurde eine *a priori* festgelegte Sensitivitätsanalyse auf der Basis der *Efficacy Evaluable* Population durchgeführt. Diese führte zu einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis: OR=0,41 95%-KI: [0,17; 0,97].

Ein statistisch signifikanter Unterschied im NIS-LL (Originalskala) im Vergleich zu ausschließlich mit *Best Supportive Care* behandelten Placebo-Patienten konnte bereits im Monat 12 gezeigt werden und blieb bis Monat 18 bestehen. Da ein Behandlungseffekt erst in Monat 18 erwartet wurde, trat somit der beobachtete Behandlungseffekt früher ein als erwartet.

Subgruppenanalysen lieferten keine Hinweise auf einen Effektunterschied in Abhängigkeit von Geschlecht oder Alter (<65; ≥65).

Unter Berücksichtigung der hohen Studienvalidität, der geringen Verzerrung auf Endpunktebene und der Größe des Effekts, OR=0,51 [0,24;1,06] (ITT) bzw. OR=0,41 [0,17;0,97] (*Efficacy Evaluable* Population), wird mit einer hohen Ergebnissicherheit hinsichtlich der Veränderung der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) durch Tafamidis ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber den ausschließlich mit *Best Supportive Care* behandelten Placebo-Patienten erreicht. Die Veränderung des NIS-LL auf der Originalskala sowie die *Responder*-Analysen verdeutlichen, dass die zusätzliche Gabe von Tafamidis eine vorher nicht erreichte Verlangsamung der Progression der TTR-FAP erreichen kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL)

Eine Veränderung der Lebensqualität wurde anhand des TQoL ermittelt und dargestellt. Veränderungen im TQoL sind in der Tafamidis-Gruppe in Monat 18 (aber auch in den Monaten 6 und 12) numerisch geringer als in der Placebo-Gruppe. Das bedeutet eine

geringere Abnahme der Lebensqualität in der Tafamidis-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist allerdings aufgrund der hohen Streuung zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Dennoch steigt die Differenz des Behandlungseffekts zwischen den Behandlungsgruppen von Monat 6 bis 18 kontinuierlich an (Differenz der LS-Mittelwerte [95%-KI] in Monat 6, 12 und 18: 0,9 [-4,7;6,6] / -3,0 [-9,4;3,5] / -5,1 [-13,1;2,9]). Subgruppenanalysen lieferten keine Hinweise auf einen Effektunterschied in Abhängigkeit von Geschlecht oder Alter (<65; ≥65).

Unter Berücksichtigung der hohen Studienvalidität und geringen Verzerrung auf Endpunktebene bewirkt die zusätzliche Gabe von Tafamidis mit hoher Ergebnissicherheit eine Verbesserung der Lebensqualität nach 18 Behandlungsmonaten. Allerdings erreichte der Effekt aufgrund großer Heterogenität und der geringen Patientenzahl keine statistische Signifikanz in der ITT-Analyse; eine Sensitivitätsanalyse auf der Basis der *Efficacy Evaluable* Population zeigte nicht nur numerische, sondern auch statistisch signifikante Vorteile zugunsten Tafamidis. Dennoch lässt sich der Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Gabe von *Best Supportive Care* hinsichtlich dieses Zielfaktors als erheblich einstufen, auch wenn die Ergebnissicherheit aufgrund der fehlenden *Power* geringer ist.

Ernährungszustand (mBMI)

Der mBMI wurde anstelle des BMI betrachtet, da er auch Effekte der Ödembildung berücksichtigt. Ein hoher Wert des mBMI spiegelt einen guten Ernährungszustand wider. Mit Placebo behandelte Patienten zeigten zu jedem jedem Besuchszeitpunkt eine Verschlechterung des mBMI (LS-Mittelwerte [±SE]: -30,5±/9,19 -30,7±10,24 / -33,8±11,83). Im Gegensatz dazu hatten mit Tafamidis behandelte Patienten eine Verbesserung des mBMI und zeigten zu jedem Untersuchungszeitpunkt einen Anstieg des mBMI (LS-Mittelwerte [±SE]: 17,1±8,9 / 19,4±10,23 / 39,3±11,54). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant (p=0,0003 / 0,0007 / <0,0001). Die Unterschiede waren auch klinisch relevant, wie die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen zeigte. Neben der Erfassung des allgemeinen Ernährungszustandes des Patienten ist ein mBMI von mindestens 700 eine der empfohlenen Voraussetzungen für eine Lebertransplantation (Bundesärztekammer, 2011).

Unter Berücksichtigung der hohen Ergebnissicherheit der Nachweise und der Größe und klinischen Relevanz des Effekts wird hinsichtlich des Ernährungszustands anhand des mBMI durch Tafamidis ein erheblicher Zusatznutzen erreicht. Der Behandlungsunterschied von Tafamidis versus Placebo nach 18 Monaten beträgt 73,1 (95%-KI: [40,4; 105,8], Hedges' g: 0,86 95%-KI: [0,44; 1,28]). Da das gesamte Konfidenzintervall des Schätzers für die standardisierte Mittelwertsdifferenz (Hedges' g) oberhalb der Irrelevanzgrenze von 0,2 liegt, ist dieser Unterschied als klinisch relevant anzusehen.

Unerwünschte Ereignisse

Betrachtet man die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (92,1% in der Tafamidis-Gruppe und 96,8% in der Placebo-Gruppe), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

(9,2% in der Tafamidis-Gruppe und 7,9% in der Placebo-Gruppe) oder die Rate der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse verlassen haben (6,2% in der Tafamdis-Gruppe und 4,8% in der Placebo-Gruppe); es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Unerwünschte Ereignisse, die für die mit Tafamidis behandelten Patienten zum Studienabbruch führten (4 Patienten, 6,2%), waren Diarrhoe, Nausea, Schwangerschaft und Urtikaria. Unerwünschte Ereignisse, die für die mit Placebo behandelten Patienten zum Studienabbruch führten (3 Patienten, 4,8%), waren kardiale Amyloidose, Nausea, Müdigkeit und Parästhesie.

In dieser Studie konnte eine hohe Sicherheit sowie eine gute Verträglichkeit von Tafamidis bestätigt werden.

Unter Berücksichtigung der hohen Ergebnissicherheit konnte belegt werden, dass die zusätzliche Gabe von Tafamidis hinsichtlich unerwünschter Ereignisse keinen Schaden verursacht.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht-randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht-randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht-randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht-randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht-randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht-randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht-randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht-randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht-randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht-randomisierte vergleichende Studien

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Tafamidisbehandlung wurde in einem RCT mit Patienten mit einer Val30Met-Mutation über einen Zeitraum von 18 Monaten untersucht (Fx-005). Diese Mutationsvariante ist weltweit bei ca. 85% (Barreiros et al., 2010a, Singer et al., 2005). Darüber hinaus wurden über 100 andere Mutationsvariaten im TTR-Gen beschrieben, die Auslöser für die TTR-FAP sein können. Träger einer dieser Mutationsvarianten stellen eine extrem seltene Subpopulation im Indikationsgebiet dar – mitunter sind nur Einzelfälle einer spezifischen Mutationsvariante bekannt (Connors et al., 2003, Quintas et al., 2001).

Über die in RCT hinausgehenden Daten und Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis wurden weitere Daten in offenen Studien erhoben. Insbesondere wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Wie ist die Langzeitwirkung und Sicherheit von Tafamidis?
2. Wie ist der Einfluss des Zeitpunkts des Therapiebeginns auf die Progression der Erkrankung?
3. Wie wirkt Tafamidis in Patienten mit einer der sehr seltenen Non-Val30Met-Muationsvarianten?

Eine Begründung, warum diese Fragestellungen im Rahmen nicht-kontrollierter Studien untersucht wurden, ist im Abschnitt 4.5.2 gegeben.

Gemäß den Anforderungen des Dossiers wurde für diese Fragestellungen eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt, um sicher zu stellen, dass alle zur Verfügung stehenden Daten und Studien berücksichtigt werden.

Nachfolgend werden als weitere Unterlagen Daten aus den oben erwähnten nicht-randomisierten Studien im betrachteten Indikationsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt und bewertet.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Fx-006*	ja	abgeschlossen	12 Monate	Tafamidis
Fx1A-201	ja	abgeschlossen	14 Monate	Tafamidis
Fx1A-303	nein	laufend	bis zu 3 Jahren, aber nicht länger als bis zum 31. Dezember 2012 ODER bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Tafamidis im Heimatland der teilnehmenden Patienten	Tafamidis
B3461010	nein	noch nicht rekrutierend	3 Jahre	Tafamidis

*Extensionsstudie von Fx-005

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-50 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-50 gibt einen Überblick über die Studien des pharmazeutischen Unternehmers im beschriebenen Anwendungsgebiet, die nicht bereits in Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, also alle nicht-randomisierten, nicht kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem in diesem Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet. Die Begründung für den Einschluss nicht-randomisierter, nicht kontrollierter Studien als weitere Untersuchungen wird in Kapitel 4.5.2 diskutiert.

Diese Tabelle bildet den Informationsstand vom 17.11.2011 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-51 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Fx1A-303	Diese Studie läuft zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung. Es liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Zwischenauswertungen der Ergebnisse vor, die den Kriterien des CONSORT-Statement genügen. Diese Studie ist in Anhang 4-E dargestellt.
B3461010	Diese Studie läuft zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung erst an. Es liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Zwischenauswertungen der Ergebnisse vor, die den Kriterien des CONSORT-Statement genügen. Diese Studie ist in Anhang 4-E dargestellt.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-52: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
Fx-006	ClinicalTrials.gov: NCT00791492 (ClinicalTrials.gov, 2011c)	ja	n.d.
Fx1A-201	ClinicalTrials.gov: NCT00630864 (ClinicalTrials.gov, 2011b)	ja	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-53: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
keine Studien						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine Studien						
weitere Studien						
Fx-006	ja	ja	nein	ja (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2011)	ja NCT00791492 (ClinicalTrials.gov, 2011c)	nein
Fx1A-201	ja	ja	nein	ja (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010f)	ja NCT00630864 (ClinicalTrials.gov, 2011b)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Die Informationsbeschaffung und Selektion relevanter Studien zu weiteren Unterlagen identifizierte 2 nicht-kontrollierte Studien:

Die Extensionsstudie **Fx-006** schloss im Anschluss an die RCT Fx-005 Patienten zur weiteren Behandlung mit Tafamidis ein. Nach Abschluss der 18-monatigen randomisierten

Studienphase konnten Patienten ungeachtet ihrer ursprünglichen Randomisierung die Behandlung mit Tafamidis für weitere 12 Monate fortführen. Im Kontext zu den Daten aus der RCT Fx-005 erlaubt diese offene Extensionsstudie Fx-006 die Untersuchung zweier Fragestellungen: Zum einen wird die Wirksamkeit von Tafamidis über einen Gesamtzeitraum von 30 Monaten beobachtet, zum anderen wird durch den Übertritt von Placebo-Patienten zum aktiven Behandlungsarm nach 18 Monaten der Einfluss des Therapiestartzeitpunktes auf den Behandlungseffekt untersucht.

Die nicht-kontrollierte Studie **Fx1A-201** schloss Patienten mit 8 unterschiedlichen Non-Val30Met-Mutationen ein. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die TTR-Stabilisierung nach 6 Wochen. Dieser Endpunkt wurde von 85% der Patienten erreicht. Nach 12 Monaten unter Tafamidis ließ sich bei allen Patienten eine TTR-Stabilisierung feststellen. In dieser ultra *Orphan Drug*-Situation erscheint die Durchführung nicht-randomisierter Studien zum zusätzlichen Informationsgewinn notwendig und daher auch gerechtfertigt und wird zur Gesamtdatenlage im Indikationsgebiet herangezogen, da die Gesamtdatenlage im Zusammenhang der Studiensituation wertvolle Daten und Ergebnisse liefert, die Aussagen zu spezifischen Fragestellungen liefern (Windeler und Lange, 2008).

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-54: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Fx-006	offen, multizentrisch (Extensionsstudie von Fx-005)	Patienten aus der Fx-005 (ohne Lebertransplantation) mit TTR-FAP mit dokumentierter Val30Met-Mutation und positiver Biopsie	n= 86 Tafamidis 20 mg einmal täglich	12 Monate	International 8/2008 – 10/2010	Patientenrelevante Endpunkte*: NIS-LL TQoL *Modified Body Mass Index*
Fx1A-201	Phase 2, einfach, offen, multizentrisch	Patienten mit TTR-FAP mit einer dokumentierten Non-Val30Met-Mutation (Ser77Tyr, Gly47Ala, Phe64Leu, Asp38Ala, Thr60Ala, Leu58His, Ser77Phe, Ile107Val)	n=21 Tafamidis 20 mg einmal täglich	14 Monate (inklusiv 30 Tage Screening Phase und ein 30 Tage Follow-up)	Deutschland, Frankreich, USA und Italien 6/2008 – 1/2010	Primäre Endpunkte: TTR-Stabilisation in der Woche 6 verglichen zum Ausgangswert (baseline) gemessen durch eine valide immunoturbidimetrische Stabilisationsuntersuchung (ITTSA) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: NIS-LL TQoL *Modified Body Mass Index*

* Keine Unterscheidung in primäre und sekundäre Endpunkte

TTR, Transthyretin; TTR-FAP, familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ; Val30Met, Mutationsvariante mit Aminosäureaustausch Valin→Methionin an Position 30, NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*; TQoL, *Total Quality of Life.*

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Fx-006	Tafamidis*-Tafamidis	Placebo*-Tafamidis	
Fx1A-201	Tafamidis	--	

*Studienmedikation aus der Studie Fx-005.

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (Teil 1)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter [Jahre]** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Dauer der FAP-TTR-Symptome [Monate]** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**
Fx-006*				
Tafamidis-**T**afamidis	38	42,0 (14,1) 37,5 [26;76]	55,3 /44,7 54,5 /46,5	61,6 (55,4) 35,6 [21,287]
Placebo-**T**afamidis	33	40,7 (13,7) 36,0 [24;73]		53,7 (37,0) 36,8 [20;152]
Fx1A-201	21	63,1 (9,86) 64,3 [43,9;76,8]	38,1 / 61,9	64,7 (60,77) 45,5 [5,2;253,1]

TTR-FAP, familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ, SD, *Standard Deviation* (Standardabweichung).

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (Teil 2)

Studie **Gruppe**	**N**	**Ausgangswert* NIS-LL** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**	**Ausgangswert* TQoL** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**	**Ausgangswert* mBMI** **Mittelwert (SD)** **Median [*Range*]**
Fx-006*				
Tafamidis-**T**afamidis	38	8,4 (13,2) 5,3 [0;65]	21,1(21,9) 28,0 [-1;96]	1068,4 (142,4) 1038,1 [780,1;1473,7]
Placebo-**T**afamidis	33	17,5 (20,8) 10,0 [0;75]	38,1 (31,9) 28,0 [-1;96]	990,1 (265,0) 945,7 [567,5;1583,8]
Fx1A-201	21	27,6 (24,67) 18,0 [0,0;69,9]	47,8 (35,14) 38,0 [5,0;104,0]	1052,5 (206,66) 1047,8 [725,0;1409,6]

*Mit Ausgangswert ist hier der Wert gemeint, den die Patienten, die die Studie Fx-006 weiterführten, am Ende der Fx-005 bei Eintritt in die Studie Fx-006 hatten. NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*; TQoL, *Total Quality of Life*; mBMI, *modified body mass index*; SD, *Standard Deviation* (Standardabweichung); n.b., nicht berichtet.

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleitmedikation)

Studie Gruppe	N*	Patienten, die mindestens ein Medikament erhalten haben n (%)	Patienten, die mindestens ein Schmerzmittel erhalten haben n (%)	Patienten, die mindestens ein Medikament für die Magenmotilität erhalten haben n (%)	Patienten, die mindestens ein Antibiotikum erhalten haben n (%)
Fx-006*					
Tafamidis-Tafamidis	44	32 (72,7)	n.b.	n.b.	n.b.
Placebo-Tafamidis	41	40 (97,6)			
Fx1A-201	21	16 (76,2)	n.b.	n.b.	n.b.

* Safety Population; n.b., nicht berichtet.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Disposition)

		Tafamidis-Tafamidis n (%)	Placebo-Tafamidis n (%)
Fx-006*	Studie regulär beendet:	39 (88,6)	38 (92,7)
	Studie abgebrochen:	5 (11,4)	3 (7,3)
	- Unerwünschte Ereignisse	0 (0,0)	0 (0,0)
	- Einwilligung zurückgezogen	1 (2,3)	2 (4,9)
	- Lebertransplantation*	4 (9,2)	1 (2,4)
	- Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
		Tafamidis n (%)	
Fx1A-201	Studie regulär beendet:	18 (85,7)	
	Studie abgebrochen:	3 (14,3)	
	- Unerwünschte Ereignisse	1 (4,8)	
	- Einwilligung zurückgezogen	0 (0,0)	
	- Lebertransplantation*	2 (9,5)	
	- Andere	0 (0,0)	

* Die Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, mussten gemäß Protokoll die Studie verlassen.

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

Die Studie Fx-006 ist eine einjährige Extensionsstudie von Fx-005, in der die Langzeitwirkung sowie Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Tafamidis in TTR-FAP-Patienten mit einer Val30Met-Mutation über einen Gesamtzeitraum von 30 Monaten untersucht werden sollte. Ziel war es, die Nachhaltigkeit der 30-monatigen Behandlung (Fx-005 und Fx-006) zu zeigen, die Überlegenheit des Behandlungseffekt bei Patienten, die Tafamidis 12 Monate erhalten haben (Placebo-Tafamidis-Gruppe) und den *Early Treatment* Effekt zu untersuchen. Nach der Entblindung der Studie Fx-005 erhielten alle Patienten, die weiter in der Studie teilnehmen wollten, unabhängig von ihrer vorherigen Medikation

Tafamidis. Entsprechend wurden die Gruppen Tafamidis-Tafamidis (also diejenigen, die in der Fx-005 und in der Fx-006 Tafamidis erhielten) und Placebo-Tafamidis (diejenigen, die in der Fx-005 Placebo und in der Fx-006 Tafamidis erhielten) eingeteilt und analysiert. Tafamidis-Tafamidis-Patienten hatten bei Eintritt in die Studie Fx-006 bessere krankheitsspezifische Ausgangswerte als Placebo-Tafamidis-Patienten und erhielten weniger Begleitmedikationen.

Die einarmige Phase-II-Studie Fx1A-201 schloss TTR-FAP-Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation im TTR-Gen ein. Obwohl die Val30Met mit weltweit geschätzten 85% die häufigste Mutation bei TTR-FAP-Patienten ist, sind über 100 weitere amyloidogenen Mutationsvarianten bekannt (Connors et al., 2003, Quintas et al., 2001). In Deutschland entwickeln geschätzte 13% - 50% der Patienten eine TTR-FAP aufgrund einer Non-Val30Met-Mutation (Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register, 2009, AMS GmbH, 2011). Ziel dieser Studie war, die TTR-stabilisierende Wirkung von Tafamidis bei unterschiedlichen Mutationsvarianten klinisch zu bestätigen. Die TTR-stabilisierende Wirkung von Tafamidis wurde *ex vivo* in 27 von 28 getesteten Mutationsvarianten bestätigt (Packman, 2010). Als klinische Prüfung des pharmakologischen Wirkmechanismus wurden Patienten unterschiedlicher Non-Val30Met in dieser *proof-of-concept* Studie untersucht. Darüber hinaus sollten die Sicherheit und Verträglichkeit, die Plasmakonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten sowie klinische Parameter untersucht werden.

Alle 21 eingeschlossenen Patienten erhielten 12 Monate lang einmal täglich 20 mg Tafamidis. Im Gegensatz zur Fx-005 sind die Patienten in dieser Studie älter (Mittelwert in der Studie Fx1A-201: 63,1 Jahre und in der Fx-005 39,8 bzw. 38,4 Jahre) und auch die Dauer der Symptome ist deutlich länger (Mittelwert in der Fx1A-201: 64,7 Monate, in der Fx-005 47,0 bzw. 34,7 Monate). Die Ausgangswerte sind für mBMI annähernd gleich. Die Ausgangswerte des NIS-LL und der TQoL sind in der Studie Fx1A-201 schlechter als in Studie Fx-005, was aber durch die längere Krankheitsdauer erklärt werden kann. Die Ausgangswerte spiegeln das typische klinische Bild der Non-Val30Met-Patienten wider, die im Durchschnitt später erste und sehr unspezifische Symptome zeigen (Hund et al., 2001, Rapezzi et al., 2010, Sousa et al., 1993).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
Fx-006	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fx1A-201	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Studiendesigns (offen, nicht-vergleichend) der beiden Studien existierte keine Vergleichsgruppe. In beiden Studien waren sowohl die Patienten als auch die Behandler unverblindet. Die Aussagekraft nicht-vergleichender Studien ist durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe, die etwa hinsichtlich der natürlichen Krankheitsentwicklung aber auch hinsichtlich sogenannter Placebo-Effekte adjustiert, als gering einzustufen. Im Hinblick auf den Zugewinn an Informationen, z. B. die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts oder Nutzenaussagen einer begrenzen Populationen scheint jedoch die Vernachlässigung solcher Informationen auch in der Nutzenbewertung kritisch. Für extrem seltene Erkrankungen werden jedoch durchaus Möglichkeiten eingeräumt, mithilfe von nicht-vergleichenden Studien zu einigermaßen belastbaren Aussagen über den Nutzen einer Therapie zu kommen (Windeler und Lange, 2008).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Neurologische Einschränkungen (NIS-LL) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung der Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL

Studie	Operationalisierung
Fx-006	Die neurologischen Einschränkungen der Patienten werden anhand der Veränderung des NIS-LL in Monat 12 bezogen auf den Ausgangswert (*Baseline*) gemessen. Der NIS-LL ist ein Test zur Beurteilung der neurologischen Einschränkungen. Man erhält einen Wert, der den Schweregrad der Defizite an den unteren Extremitäten wie Reflexausfälle, Empfindungsstörungen und verminderte Muskelkraft beinhaltet. Der Wert setzt sich aus der Summe der einzelnen zu untersuchenden Subskalen zusammen und reicht von 0 (keine Defizite) bis 88 (schwere neurologischen Störungen).
Fx1A-201	Die neurologischen Einschränkungen der Patienten werden anhand der Veränderung des NIS-LL in Monat 12 bezogen auf den Ausgangswert (*Baseline*) gemessen. Der NIS-LL ist ein Test zur Beurteilung der neurologischen Einschränkungen. Man erhält einen Wert, der den Schweregrad der Defizite an den unteren Extremitäten wie Reflexausfälle, Empfindungsstörungen und verminderte Muskelkraft beinhaltet. Der Wert setzt sich aus der Summe der einzelnen zu untersuchenden Subskalen zusammen und reicht von 0 (keine Defizite) bis 88 (schwere neurologischen Störungen).

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

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

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für die neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
Fx-006	nein	ja	nein	ja
Fx1A-201	nein	ja	nein	ja

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht-randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Um den Langzeiteffekt von Tafamidis zu untersuchen, wurden in der nicht-kontrollierten Extensionsstudie Fx-006 die neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6 und 12 und der ersten Beobachtung (Tag 0) der Studie Fx-005 operationalisiert. Die Tafamidis-Tafamidis-Gruppe erhielt das

Studienmedikament über einen Zeitraum von 30 Monaten; die Placebo-Tafamidis-Gruppe erhielt das Studienmedikament über einen Zeitraum von 12 Monaten.

In der nicht-kontrollierten Studie Fx1A-201 mit Patienten mit unterschiedlichen Non-Val30Met-Mutationen wurde die neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6 und 12 und der ersten Beobachtung (Tag 0) operationalisiert.

Ein sich aus der Differenz ergebender positiver Wert des NIS-LL ist als eine Verschlechterung der neurologischen Einschränkungen zu interpretieren. Zur detaillierten Beschreibung des Parameters siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Für die Studie Fx-006 wurde basierend auf dem NIS-LL eine *Responder*-Analyse durchgeführt. Ein *Responder* wurde definiert als ein Patient ohne Krankheitsprogression, das heißt eine Veränderung des NIS-LL <2 Punkte. Im Gegensatz dazu wurde ein Non-*Responder* als ein Patient mit Krankheitsprogression, also einer Veränderung des NIS-LL ≥2 Punkte, definiert (Abschnitt 4.2.5.2). Der Endpunkt wurde mittels der ITT-Population untersucht, also die eingeschlossenen Patienten, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation und weniger als eine 2-monatigen Unterbrechung von RCT Fx-005 und Studie Fx-006 hatten. Die *Reponder*-Analyse wurde zusätzlich auf der Basis der *Efficacy Evaluable* Population untersucht. Die umfasste die Patienten, die keinen fehlenden Wert am Ende der 12 monatigen Studie hatten, mindestens 80% der Studienmedikation eingenommen haben und keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufwiesen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung wurden in beiden Untersuchungen nicht gefunden, jedoch ist der Endpunkt nicht für die TTR-FAP, sondern für die diabetische Neuropathie validiert (siehe 4.2.5.2). Da die TTR-FAP allerdings eine sehr seltene Erkrankung (*Orphan Drug*) ist und sich die beiden Krankheitsbilder in ihrer Symptomatik und dem Verlauf der Neurodegeneration sehr ähneln, kann der Endpunkt zur Messung neurologischer Einschränkungen der TTR-FAP verwendet werden. Die detaillierte Begründung für die Anwendung indikationsfremder Endpunkt wird in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert.

Für den beschriebenen Endpunkt erfolgte in der Studie Fx1A-201 eine Analyse der ITT-Population, also alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen haben, mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich sowohl in tabellarischer Form für die einzelnen Beobachtungszeitpunkte als auch in tabellarischer und graphischer Form für die sich ergebenden formalen Veränderungen dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL (vom Ausgangswert der Fx-005) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Fx-006	**Tafamidis-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Placebo-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			
	37	2,55 (5,533)	-3,0 [1;26]	32	7,78 (11,49)	3,3 [-4,0;43,3]	Nach 24 Monaten
	23	2,94 (8,443)	-6,0 [1,5;28,1]	19	7,86 (10,07)	3 [-5,5;30,5]	Nach 30 Monaten

Nach 30 Monaten zeigt sich ein deutlicher Unterschied in den neurologischen Einschränkungen zwischen den Behandlungsgruppen. Während die Tafamidis-Tafamidis-Gruppe im Mittel lediglich eine Verschlechterung von 2,94 Punkten hat, liegt die mittlere Verschlechterung bei Placebo-Tafamidis-Patienten bei 7,86 Punkten. Die Interpretation der 7,86 Punkte der Placebo-Tafamidis-Gruppe muss im Kontext zur Studie Fx-005 gesehen werden. Die Ergebnisse in Monat 6 (1,89) zeigen deutlich, dass die Gabe von Tafamidis in der Placebo-Tafamidis-Gruppe die Verschlechterung des NIS-LL reduziert. Die Placebo-Tafamidis-Gruppe erreicht im Mittel einen annähernd gleichen Wert nach 6 Monaten wie die Tafamidis-Gruppe (1,26) aus der Studie Fx-005. Der leicht erhöhte Wert von 1,89 ergibt sich aus der um 18 Monate verzögerten Gabe von Tafamidis, da sich die Placebo-Tafamidis-Gruppe bereits in einem schlechteren Ausgangstadium befand. Der Wert von 3,37 Punkten nach 12 Monaten muss im Zusammenhang mit den in der Studie verbliebenen Patienten (N=19) gesehen werden.

Insgesamt kann gezeigt werden, dass Patienten, welche 30 Monate lang mit Tafamidis behandelt wurden (Tafamidis-Tafamidis-Patienten, N=33), eine bessere Erhaltung ihrer neurologischen Funktion erfuhren als Patienten, bei denen die Behandlung erst 18 Monate später begonnen wurde (Placebo-Tafamidis-Patienten, N=30) (p=0,04; basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest; siehe S. 88 im Studienbericht Fx-006 (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2011)).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL (Ausgangswert der Fx-006) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Placebo-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Zeit**
Fx-006	37	0,93 (3,654)	0,5 [-7,0;17]	32	1,89 (4,554)	0,5 [-6,5;14,5]	Nach 6 Monaten
	23	1,58 (4,365)	0,5 [-4,0;14,5]	19	3,37 (7,013)	0,0 [-3,0;24,0]	Nach 12 Monaten

In der *Responder*-Analyse wurde ein *Responder* entsprechend definiert als ein Patient ohne spürbare Krankheitsprogression, das heißt mit einem NIS-LL von <2 Punkten. Im Gegensatz dazu wurde ein Non-*Responder* als ein Patient mit einer spürbaren Krankheitsprogression, also mit einem NIS-LL von ≥2 Punkte definiert.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Anzahl der *Responder* (Patienten mit einem NIS-LL Veränderung <2) nach 12 Monaten aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis-Tafamidis Total / n / % [95%-KI]**			**Placebo-Tafamidis Total / n / % [95% KI]**			**Population**
Fx-006	23	12	52,2 [30,59;73,18]	19	11	57,9 [33,50;79,75]	ITT (*Last observation carried forward*)
	22	12	54,5 [32,21;75,61]	19	11	57,9 [33,50;79,75]	*Efficacy Evaluable Population*

ITT, *Intention to treat population*

Nach 30 Monaten Tafamidis-Behandlung (Tafamidis-Tafamidis-Patienten) zeigen 52,2% bzw. 54,5% der Patienten keine spürbare Krankheitsprogression, d. h. die Veränderung des NIS-LL liegt unter 2 Punkten. In der Placebo-Tafamidis-Gruppe, also Patienten, die die Tafamidis-Behandlung 18 Monate später begonnen haben, zeigen 57,9% der Patienten nach 12 Monaten Tafamidis-Behandlung keine spürbare Krankheitsprogression.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Zeit**
Fx1A-201	19	-0,5 (5,73)	0,0 [-11,0;8,0]	Nach 6 Monaten
	18	2,7 (6,21)	1,0 [-10,5;11,5]	Nach 12 Monaten

TTR-FAP-Patienten mit unterschiedlichen Non-Val30Met-Mutationen zeigten eine durchschnittliche Veränderung des NIS-LL nach 12 Monaten von 2,7 Punkten.

4.3.2.3.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung der Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL

Studie	Operationalisierung
Fx-006	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Veränderung des TQoL (*Total Quality of Life*, TQoL), ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der die krankheitsspezifische Lebensqualität von Menschen mit diabetischer Neuropathie abbildet, vom Ausgangswert bis zum Monat 12 gemessen. Der Wert ergibt sich formal aus der Summe den 5 Kategorien (35 Fragen) des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen und reicht von -2 (bestmögliche Lebensqualität) bis 138 (keine Lebensqualität).
Fx1A-201	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Veränderung des TQoL (*Total Quality of Life*, TQoL), ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der die krankheitsspezifische Lebensqualität von Menschen mit diabetischer Neuropathie abbildet, vom Ausgangswert bis zum Monat 12 gemessen. Der Wert ergibt sich formal aus der Summe den 5 Kategorien (35 Fragen) des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* Fragebogen und reicht von -2 (bestmögliche Lebensqualität) bis 138 (keine Lebensqualität).

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

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
Fx-006	nein	ja	nein	ja
Fx1A-201	nein	ja	nein	ja

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht-randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL ergibt sich formal als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6 und 12 und der ersten Beobachtung (Tag 0). Um die Langzeiteffekte, von Tafamidis zu zeigen, wurde zusätzlich für die Studie Fx-006 die Veränderung der Lebensqualität als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6 und 12 und der ersten Beobachtung (Tag 0) der Studie Fx-005 operationalisiert. Die Tafamidis-Tafamidis-Gruppe erhielt das Studienmedikament dabei über einen Zeitraum von 30 Monaten. Ein sich aus der Differenz ergebender positiver Wert ist gleichbedeutend mit

einer Verschlechterung der Lebensqualität. Zur detaillierten Beschreibung des Parameters siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Der Endpunkt wurde mittels der ITT-Population untersucht, also in Studie Fx-006 die eingeschlossenen Patienten, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation und weniger als eine 2-monatigen Unterbrechung von RCT Fx-005 und Studie Fx-006 hatten und in Studie Fx1A-201 alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung wurden in beiden Untersuchungen nicht gefunden, jedoch ist der Endpunkt nicht für die TTR-FAP, sondern für die diabetische Neuropathie validiert (Abschnitt 4.2.5.2). Da die TTR-FAP allerdings eine sehr seltene Erkrankung (*Orphan Drug*) ist und sich die beiden Krankheitsbilder in ihrer Symptomatik und dem Verlauf der Neurodegeneration sehr ähneln, kann der Endpunkt zur Messung neurologischer Einschränkungen der TTR-FAP verwendet werden. Die detaillierte Begründung für die Anwendung indikationsfremder Endpunkt wird in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL (vom Ausgangswert der RCT Fx-005) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Placebo-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Zeit**
Fx-006	37	-0,11 (15,30)	-2,0 [-42,0;57,0]	32	5,94 (24,13)	6,0 [-54,0;70,0]	Nach 24 Monaten
	23	-0,78 (12,24)	-3,0 [-21,0;35]	19	0,16 (33,13)	-2,0 [-81,0;76,0]	Nach 30 Monaten

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL (vom Ausgangswert der Studie Fx-006) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Placebo-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Zeit**
Fx-006	37	0,03 (8,827)	-1,0 [-31,0;18,0]	32	-4,88 (15,29)	1,0 [-55,0;9,0]	Nach 6 Monaten
	23	3,74 (8,313)	-6 [-6,0;27,0]	19	-3,79 (14,36)	-2,0 [46,0;16,0]	Nach 12 Monaten

Bei der Betrachtung der Langzeitstudie Fx-006 ergibt sich aus der Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6 und 12 und der ersten Beobachtung (Tag 0) für die Placebo-Tafamidis-Gruppe ein negativer Wert (Mittelwerte [±SD]: -4,88±15,29 / -3,79±14,36), welcher gleichbedeutend ist mit einer Verbesserung der Lebensqualität.

Über den Gesamtbetrachtungszeitraum von 30 Monaten konnte keine Verschlechterung der Lebensqualität bei kontinuierlich mit Tafamidis behandelten Patienten beobachtet werden. Die Lebensqualität wurde über den gesamten Zeitraum aufrechterhalten.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität anhand des TQoL aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis** **Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]**			**Zeit**
Fx1A-201	19	-4,3 (13,25)	0,0 [-28,0;16,0]	Nach 6 Monaten
	18	0,1 (18,01)	-1,0 [-42,0;27,0]	Nach 12 Monaten

In Studie Fx1A-201 haben Patienten mit der Non-Val30Met-Mutation eine Veränderung des TQoL nach 12 Monaten im Mittel um 0,1 Punkte, d.h. eine nahezu nicht wahrnehmbare Veränderung ihrer Lebensqualität.

4.3.2.3.3.1.3 Ernährungszustand (mBMI) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung der Veränderung des mBMI

Studie	**Operationalisierung**
Fx-006	Der Ernährungszustand wird anhand der Veränderung des mBMI bestimmt. Der mBMI spiegelt die Unternährung der Patienten, die häufig am Verlust der autonomen Nervenfunktion leiden, die Magen-Darm-, Absorptions- und Exkretionsstörungen verursachen, wider.
Fx1A-201	Der Ernährungszustand wird anhand der Veränderung des mBMI bestimmt. Der mBMI spiegelt die Unternährung der Patienten, die häufig am Verlust der autonomen Nervenfunktion leiden, die Magen-Darm-, Absorptions- und Exkretionsstörungen verursachen, wider.

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

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für die Veränderung des mBMI – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
Fx-006	nein	ja	nein	nein
Fx1A-201	nein	ja	nein	nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht-randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Der mBMI spiegelt im Gegensatz zum BMI den Ernährungszustand der Patienten besser wider, da er auch Effekte der Ödembildung berücksichtigt. Er ist formal definiert als Produkt des BMI [kg/m^2] x Serum-Albuminlevel [g/L]. Je höher der mBMI desto besser ist der Ernährungs- und Allgemeinzustand der Patienten. Zur detaillierten Beschreibung des Parameters siehe Abschnitt 4.2.4.2

Die Veränderung des mBMI wurde als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6 und 12 und der ersten Beobachtung (Tag 0) operationalisiert. Um den Langzeiteffekt von Tafamidis zu zeigen, wurde zusätzlich für die Studie Fx-006 die Veränderung des mBMI als Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 6 und 12 und der ersten Beobachtung (Tag 0) der Studie Fx-005 operationalisiert. Die Tafamidis-Tafamidis-Gruppe erhielt das Studienmedikament über einen Zeitraum von 30 Monaten.

Ein sich aus der Differenz ergebender positiver Wert bedeutet daher eine Zunahme des mBMI und stellt für die Patienten dem zu Folge eine Verbesserung des Ernährungszustandes dar.

Sowohl in der Studie Fx1A-201 als auch in der Studie Fx-006 wurde der Endpunkt mittels der ITT-Population untersucht, also in der Studie Fx-006 die eingeschlossenen Patienten, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation und weniger als eine 2-monatigen Unterbrechung von RCT Fx-005 und Studie Fx-006 hatten und in der Studie Fx1A-201 alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung beziehungsweise auf das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden in beiden Studien nicht gefunden.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Veränderung des mBMI (Ausgangswert der RCT Fx-005) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Placebo-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Zeit**
Fx-006	36	14,19 (86,00)	8,5 [-202,0;261,6]	32	-4,78 (91,64)	-0,8 [-177,0;237,0]	Nach 24 Monaten
	23	10,15 (80,21)	-13,2 [-151,0;183,8]	19	7,18 (109,5)	29,0 [-177,0;251,2]	Nach 30 Monaten

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung des mBMI (Ausgangswert der Studie Fx-006) aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Tafamidis-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Placebo-Tafamidis** Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			**Zeit**
Fx-006	36	-26,5 (74,39)	-20,8 [238,0;161,1]	32	27,83 (71,41)	48,2 [-134,0;160,2]	Nach 6 Monaten
	23	-5,01 (50,61)	-7,7 [-99,5; 134,5]	19	66,58 (74,84)	64,5 [-81,8;260,2]	Nach 12 Monaten

Ähnlich wie bei den vorangegangenen Endpunkten zeigt sich in der Langzeitbetrachtung der Studie Fx-006 über 30 Monate hinweg eine Verbesserung bzw. ein gleichbleibender Gesundheitszustand.

Die zunächst scheinbare starke Verschlechterung des mBMI für die Tafamidis-Tafamidis-Gruppe ist im Kontext mit den bereits guten Ausgangswerten dieser Gruppe zum Start der Studie Fx-006 zu sehen. Des Weiteren beinhaltet das Patientenkollektiv nach 12 Monaten 23 Patienten, die bereits einer fortgeschrittenen Progression unterliegen und auf eine Lebertransplantation warten beziehungsweise selbige nicht mehr erhalten können.

In der Placebo-Tafamidis-Gruppe konnte der mBMI deutlich verbessert werden, dennoch liegen die Werte unter den Werten (17,1 versus 19,4) der Tafamidis-Gruppe in der Studie Fx-005 im gleichen Zeitraum. Der Unterschied der Werte der beiden Gruppen resultiert aus der Tatsache, dass die Placebo-Tafamidis-Gruppe erst mit einer Verzögerung von 18 Monaten behandelt wurde und zeigt, dass eine frühzeitige Gabe von Tafamidis ein Eintreten des Behandlungseffektes und damit eine Verlangsamung der Progression fördert.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die eränderung des mBMI aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Tafamidis Total / Mittelwert (SD) / Median [*Range*]			Zeit
Fx1A-201	17	-22,4 (77,01)	-26,7 [-192,1;112,3]	Nach 6 Monaten
	16	16,6 (89,33)	8,3 [-102,1;154,6]	Nach 12 Monaten

In der Studie Fx1A-201 mit Non-Val30Met-Patienten erhöht sich der mBMI um 16,6. Ein hoher Wert des mBMI spiegelt einen guten Ernährungszustand wider. Aufgrund der Relevanz des mBMI für die Lebertransplantation (Abschnitt 4.2.5.2) als eine der empfohlenen Kriterien für die Durchführung einer Transplantation, stiegen für Patienten mit Non-Val30Met-Mutationen die Erfolgsaussichten auf eine Lebenstransplantation sowie die Prognose nach Transplantation.

4.3.2.3.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Fx-006	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
Fx1A-201	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
Fx-006	nein	ja*	nein	nein
Fx1A-201	nein	ja*	nein	nein

* Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird die *Safety*-Population betrachtet

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht-randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Die Analyse wurde für beide offenen Studien anhand der *Safety*-Population durchgeführt, also allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder andere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten in beiden Studien nicht gefunden werden.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprechen den Definitionen in den Studien. Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls laut Studienprotokoll als Ereignisse definiert, die vom behandelnden Arzt als möglich, wahrscheinlich oder definitiv mit der Behandlung in Beziehung stehend beurteilt wurden.

Tabelle 4-79 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zusammen. Bei den Angaben handelt es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Gesamtrate therapiebezogener* unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Fx-006					
Tafamidis-Tafamidis	44	37 (84,1)	14 (31,8,0)	5 (11,4)	0 (0,0)
Placebo-Tafamidis	41	40 (97,6)	18 (43,9)	4 (9,8)	0 (0,0)
Fx1A-201	21	17 (81,0)	8 (38,1)	8 (38,1)	1 (4,8)

* Ereignis steht in einer möglichen, wahrscheinlichen oder definitiven Beziehung zur Studienmedikation,

Hinsichtlich der Sicherheit beider Behandlungen gemessen an der Rate unerwünschter Ereignisse, therapiebezogener unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. In keiner der beiden Studien gab es einen Todesfall. In Studie Fx1A-201 gab es einen Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Um das Sicherheitsprofil und die damit verbundenen Nebenwirkungen besser verstehen zu können, wurden die häufigsten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse, das heißt alle Ereignisse, die in mehr als 5% der Patienten beobachtet wurden, in Tabelle 4-80 aufgelistet.

Tabelle 4-80: Die am häufigsten (>5% der Patienten) dokumentierten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus der Studie Fx-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Häufigste* unerwünschte therapiebezogene Ereignisse	**Tafamidis –Tafamidis (N=44) n (%)**	**Placebo-Tafamidis (N=41) n (%)**
Harnwegsinfektion	5 (11,4)	7 (17,1)
Influenza	3 (6,8)	7 (17,1)
Schmerzen im Oberbauch	4 (9,1)	4 (9,8)
Kopfschmerzen	2 (4,5)	6 (14,6)
Nasopharyngitis	5 (11,4)	3 (7,3)
Erbrechen	3 (6,8)	3 (7,3)
Diarrhoe	4 (9,2)	3 (7,3)
Keratitis punctata	3 (6,8)	4 (9,8)
Angststörung	1 (2,3)	5 (12,2)
Infektion der oberen Atemwege	2 (4,5)	3 (7,3)
Trockene Augen	2 (4,5)	3 (7,3)

* Bei >5% der Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen beobachtet

In der Tafamidis-Tafamidis-Gruppe wurde Nasopharyngitis öfter berichtet als in der Placebo-Tafamidis-Gruppe. Ansonsten sind die Häufigkeiten sehr gering und unterscheiden sich kaum zwischen den Behandlungsgruppen.

Allgemein war die Inzidenzrate der unerwünschten Ereignisse in der offenen Extensionsstudie Fx-006 nicht höher als in der RCT Fx-005; auch war die Art der unerwünschten Ereignisse zwischen den Studien vergleichbar, das heißt dass sich die längere Behandlung mit Tafamidis nicht auf die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung auswirkt.

Tabelle 4-81: Die am häufigsten (>5% der Patienten) dokumentierten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus der Studie Fx1A-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Häufigste* unerwünschte therapiebezogene Ereignisse	**Tafamidis (N=21) n (%)**
Diarrhoe	2 (9,5)
Erbrechen	2 (9,5)
Neuropathische Schmerzen (Neuralgie)	2 (9,5)
Parästhesie	2 (9,5)

* bei >5% der Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen beobachtet

Es traten insgesamt nur wenige therapiebezogene unerwünschte Ereignisse auf. Alle diese Ereignisse konnten mit der TTR-FAP in Verbindung gebracht werden.

In beiden Studien konnte eine hohe Sicherheit sowie eine gute Verträglichkeit von Tafamidis bestätigt werden.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Aufgrund der geringen Patientenzahlen und des nicht-kontrollierten Studiendesigns der unter weitere Untersuchungen aufgeführten Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen bestätigen die in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse der randomisierten Studie Fx-005 bzw. zeigen das Anhalten des Behandlungseffekts über einen längeren Zeitraum bis zu 30 Monaten.

Betrachtete patientenrelevante Endpunkte sind neurologische Einschränkungen (NIS-LL), gesundheitbezogene Lebensqualität (TQoL) und der Ernährungszustand (mBMI).

Neurologische Einschränkungen (NIS-LL)

Studie Fx-006 war eine nicht-kontrollierte Extensionsstudie der RCT Fx-005. Patienten, die weiter an der Studie teilnehmen wollten, wurden in die Gruppen Tafamidis-Tafamidis (also diejenigen, die in der RCT Fx-005 und in der Studie Fx-006 Tafamidis erhielten) und Placebo-Tafamidis (diejenigen, die in der RCT Fx-005 Placebo erhielten und in der Studie Fx-006 Tafamidis) eingeteilt und analysiert. Über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten wurde bei Tafamidis-Tafamidis-Patienten eine Veränderung um 1,58 Punkten beobachtet, während Placebo-Tafamidis-Patienten eine Veränderung von 3,37 Punkten zeigten. In Relation zum Ausgangswert der RCT Fx-005 hatten Tafamidis-Tafamidis-Patienten über einen Gesamtzeitraum von 24 bzw. 30 Monaten eine geringere Verschlechterung der neurologischen Einschränkungen als Placebo-Tafamidis-Patienten (2,55 und 2,94 Punkte im Vergleich zu 7,78 und 7,86 Punkte nach 24 bzw. 30 Monaten). Patienten, die bereits während der RCT Fx-005 mit Tafamidis behandelt wurden, hatten eine langsamere Progression des NIS-LL als Patienten, die erst 18 Monate später mit Tafamidis behandelt wurden. Dieser Befund verdeutlicht, dass Tafamidis bei dieser progredienten chronischen Erkrankung einen *Early Treatment Effect* hat, also ein besseres Behandlungsergebnis erzielt werden kann, wenn die Therapie mit Tafamidis so früh wie möglich eingesetzt wird, bevor irreversible Nerven- und Organschäden entstanden sind.

In der offenen, multizentrischen Phase II Studie Fx1A-201 wurden TTR-FAP-Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation eingeschlossen. Tafamidis-Patienten verschlechtern sich im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb von 12 Monaten um 2,7 Punkte. Auch wenn durch das Fehlen einer Kontrollgruppe kein interner (adjustierter) Vergleich dieser Werte möglich ist, so ist erkennbar, dass auch in Non-Val30Met-Mutationen eine Progression der neurologischen Symptomatik, gemessen anhand des NIS-LL, mit Tafamidis verlangsamt werden kann. Dies war für die Zulassungsbehörde EMA auch der Anlass, unter Berücksichtigung des im Rahmen der Studie Fx1A-201 erbrachten Nachweises des *proof-of-concept* auf Basis des primären Zielparameters anzuerkennen, dass Tafamidis in allen TTR-Mutationsvarianten gleichsam wirksam ist.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TQoL)

In der Studie Fx-006 wurde nach 12 Monaten bei Placebo-Tafamidis-Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität von -3,79 Punkten im TQoL beobachtet. Tafamidis-Tafamidis-Patienten hatten eine Verschlechterung um 3,74 Punkte. Über die Gesamtbeobachtungsdauer von 24 bzw. 30 Monaten hatten Placebo-Tafamidis-Patienten eine Verschlechterung des TQoL um 5,94 bzw. 0,16 Punkte. Während der ersten 18 Behandlungsmonate verschlechterte sich die Lebensqualität in einem für unbehandelte Patienten erwartetem Ausmaß. Die Gabe von Tafamidis ab dem 18. Monat hatte eine sofortige Wirkung und konnte die Verschlechterung der Lebensqualität während der folgenden 12 Monate relativieren (Gesamtbehandlungszeitraum 30 Monate). Der Therapiestart von Tafamidis nach Abschluss der RCT Fx-005 hat einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität bei vorher mit Placebo behandelten Patienten. Bei Tafamidis-Tafamidis-Patienten konnte über den gesamten Zeitraum von 24 bzw. 30 Monaten die

Lebensqualität mit -0,11 bzw. -0,78 aufrecht erhalten werden, es wurde keine Verschlechterung beobachtet.

In der Studie Fx1A-201 zeigte sich in der Lebensqualität anhand des TQoL bei den mit Tafamidis behandelten Patienten eine kaum wahrnehmbare Verschlechterung von im Mittel 0,1 Punkte nach 12 Monaten.

Ernährungszustand (mBMI)

In Studie Fx-006 wurde nach 12 Monaten bei Placebo-Tafamidis-Patienten eine Verbesserung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI von 66,58 beobachtet. Tafamidis-Tafamidis-Patienten hatten eine kaum wahrnehmbare Verschlechterung um -5,01. Über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 24 bzw. 30 Monaten hatten Placebo-Tafamidis-Patienten eine Veränderung von -4,78 bzw. 7,18. Der Therapiestart von Tafamidis nach Abschluss der RCT Fx-005 hat einen deutlichen Einfluss auf den Ernährungszustand bei vorher mit Placebo behandelten Patienten. Tafamidis-Tafamidis-Patienten hatten über den Gesamtzeitraum von 24 bzw. 30 Monaten ein Verbesserung von 14,19 bzw. 10,15.

In der Studie Fx1A-201 bei Patienten mit Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation verbesserte sich der mBMI um 16,6 nach 12 Monaten. Auch bei Patienten mit einer der Non-Val30Met-Mutationsvarianten zeigt Tafamidis einen positiven Effekt auf den Ernährungszustand der Patienten.

Unerwünschte Ereignisse

In beiden Studien konnte gemessen an der Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Zahl der Studienabbrüche eine hohe Sicherheit sowie eine gute Verträglichkeit von Tafamidis bestätigt werden. Es gab wenig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie lediglich einen Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Die Rate der unerwünschten Ereignisse in Studie Fx-006 ist in der Tafamidis-Tafamidis-Gruppe 84,1% und in der Placebo-Tafamidis-Gruppe 97,6%, dagegen ist die Rate in der RCT Fx-005 für die Tafamidis-Patienten 92,1% und für die Placebo-Patienten 96,8%. Die Rate der unerwünschten Ereignisse in der Studie Fx1A-201 ist 81%.

Fazit:

- Die in der RCT Fx-005 beobachteten Parameter wurden in der offenen Extensionsstudie Fx-006 über weitere 12 Monate verfolgt. Patienten, die über 30 Monate mit Tafamidis behandelt wurden (Tafamidis-Tafamidis-Patienten), zeigen ein stark verlangsamtes Fortschreiten der Krankheit anhand des NIS-LL. Der mBMI der Patienten konnte nicht nur stabilisiert, sondern sogar leicht verbessert werden. Die Lebensqualität der TTR-FAP-Patienten konnte beibehalten werden. Der progressionshemmende Effekt konnte über eine Gesamtbehandlungsdauer von 30 Monaten aufrechterhalten werden.

- Der Vergleich der Tafamidis-Tafamidis-Gruppe mit der Placebo-Tafamidis-Gruppe in der Studie Fx-006 lässt Aussagen über den Einfluss des Therapiebeginns zu. Tafamidis-Tafamidis-Patienten hatten zu Beginn der Studie Fx-006 bessere krankheitsspezifische Ausgangswerte und zeigten ein langsameres Fortschreiten der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL), eine langsamere Verschlechterung der Lebensqualität (TQoL) sowie einen höheren Anstieg des mBMI als Placebo-Tafamidis-Patienten. Placebo-Tafamidis-Patienten hatten durch die ungehemmte Progression der TTR-FAP während der 18-monatigen RCT Fx-005 zu Beginn der Studie Fx-006 bereits schlechtere krankheitsspezifische Ausgangswerte und konnten nicht das gleiche gute Behandlungsergebnis wie die frühzeitig über 30 Monate behandelten Tafamidis-Tafamidis-Patienten erreichen. Der Behandlungseffekt mit Tafamidis ist größer, wenn die Behandlung zu einem früheren Zeitpunkt, vor dem Einsetzen von irreversiblen TTR-FAP-Symptomen begonnen wird (*Early Treatment Effect*).

- In der nicht-kontrollierten Studie Fx1A-201 konnte die pharmakologische Wirkung von Tafamidis klinisch bestätigt werden. In einem *proof-of-concept* wurde die Stabilisierung der TTR-Tetramere für unterschiedliche Non-Val30Met-Mutationsvarianten nachgewiesen und der progressionshemmende Effekt von Tafamidis bestätigt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Trotz dem extrem seltenen Auftreten der TTR-FAP mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 1,1 pro 100.000 Einwohner in Europa wurde gemäß dem Standard evidenzbasierter Medizin eine doppelblinde RCT (Fx-005) durchgeführt. Diese erste in der Indikation TTR-FAP durchgeführte RCT war eine multizentrische, multinationale Studie der Phase II/III der Evidenzstufe Ib. In Relation zur Seltenheit der Erkrankung wurde ein umfassendes Patientenkollektiv eingeschlossen und hinsichtlich patientenrelevanter Parameter untersucht. Trotz der Limitierungen von Arzneimittelstudien bei einer extrem seltenen Erkrankung wurden keine Kompromisse hinsichtlich des Grundkonzepts eines validen Forschungsdesigns gemacht, auch wenn entsprechende *Guidelines* der Zulassungsbehörden für extrem seltene Erkrankungen solche zuließen (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006). Auch für die Nutzenbewertung wurden für extrem seltene Erkrankungen mögliche Zugeständnisse diskutiert; erwähnt wurden unter anderem die Berücksichtigung nicht-vergleichender Studien (z. B. n-*of*-1 *trials*, aussagefähige Fallserien und hochwertige krankheitsbezogene Register), die Akzeptanz von Surrogatendpunkten, ja sogar das

Höhersetzen des konventionellen Fehlerniveaus auf 10% oder noch höher (Windeler und Lange, 2008).

Die RCT mit Tafamidis beinhaltet einen direkten Vergleich mit Placebo. Der Placebo-Arm korrespondiert aufgrund der individuell erforderlichen symptomatischen Behandlung mit *Best Supportive Care* in allen Behandlungsarmen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Basierend auf einer adäquaten Randomisierung kann von einer Strukturgleichheit der zu vergleichenden Patientenkollektive ausgegangen werden. Durch das verblindete Studiendesign waren ein identischer Behandlungsprozess der beiden Gruppen und eine Bewertung des Therapieerfolges ohne Wissen der tatsächlichen Behandlungsgruppe möglich. Diese Durchführungs-, Beobachtungs- und Auswertungsgleichheit gewährleistet eine hohe Studienvalidität und niedrige endpunktübergreifende Verzerrung. Das Studiendesign war somit die Basis für die Vermeidung systematischer Verzerrungen und insofern die Voraussetzung für valide Resultate. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist demzufolge als niedrig zu bewerten (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die in der RCT Fx-005 betrachteten patientenrelevanten Endpunkte weisen aufgrund der adäquaten Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips ein niedriges Verzerrungspotential auf. Für keinen der Endpunkte können Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Allerdings sind die betrachteten Endpunkte NIS-LL und TQoL nicht in der untersuchten Indikation TTR-FAP, sondern für diabetische Polyneuropathie validiert. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erörtert, ist im Bereich von seltenen Erkrankungen die Validierung von Endpunkten, insbesondere solcher, die anhand indikationsspezifisch validierter Skalen erfolgt, schwierig. Die Möglichkeit einer reduzierten Ergebnissicherheit durch die Verwendung indikationsfremder Skalen wurde unter anderem im Rahmen einer Korrelationsstudie (Fx1A-OS-001) adressiert. Zum einen ähneln sich die beiden Krankheitsbilder in ihrer Symptomatik und im Verlauf der Neurodegeneration. Zum anderen zeigte die Korrelationsstudie die Übertragbarkeit der für die diabetische Neuropathie validierten Instrumente auf die TTR-FAP. Die Endpunkte Neurologische Einschränkungen (NIS-LL) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL) sind somit als valide und patientenrelevant zu betrachten. Das Kriterium für die *Responder*-Analyse des NIS-LL entspricht dem etablierten Schwellenwert der NIS Gesamtskala und ist angesichts der reduzierten Skalenwerten der NIS-LL (0-88) gegenüber der NIS-Gesamtskala (0-220) als konservativ anzusehen.

Der darüber hinaus betrachtete Endpunkt Ernährungszustand (mBMI) dient als eine der Voraussetzungen für die Durchführbarkeit der LTx sowie als prognostischer Faktor für das Überleben nach LTx und ist somit für den einzelnen Patienten von besonderer Relevanz. Um für eine Lebertransplantation in Frage zu kommen, sollte der Patient unter anderem einen mBMI von mindestens 700 haben (Bundesärztekammer, 2011). Der mBMI wird zur Beurteilung des Ernährungszustandes, der Gewichtsveränderung und der autonomen Magen-Darm-Funktion von TTR-FAP-Patienten herangezogen. Magen-Darm-Beeinträchtigungen sind häufig vorkommende Symptome, charakterisiert durch starke Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und periodisch vorkommende Diarrhoe. Die Todesursache beruht im Allgemeinen auf interkurrenten Infektionen und extremer Unterernährung auf Grund von schwerer Malabsorption. Gewichtsverlust und andere Magen-Darm-Anomalitäten sind frühe

Kennzeichen der Krankheit. Der mBMI ist korreliert mit der Überlebenszeit und der Dauer der Symptome. Zusammenfassend ist der mBMI als patientenrelevant zu betrachten.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Tafamidis anhand der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten RCT Fx-005 eine hohe Aussagekraft. Aufgrund der hohen Qualität und Validität dieser Studie kann eine aussagekräftige Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.

Aufgrund der extremen Seltenheit einiger die Erkrankung bedingenden TTR-Gen-Mutationen wurde die Wirksamkeit für Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutationsvariante durch eine offene, nicht-kontrollierte *proof-of-concept* Studie untersucht (Fx1A-201). Nicht vergleichende Studien der Evidenzstufe IV haben bedingt durch die fehlende Adjustierung durch eine Vergleichsgruppe ein inhärent hohes Potential für Verzerrungen. Die Studie Fx1A-201 hat demzufolge eine geringe Ergebnissicherheit. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit in dem extrem kleinen Non-Val30Met-Patientenkollektiv werden die Ergebnisse dargestellt und im Gesamtkontext betrachtet. Zum einen, um Daten zur weltweit extrem selten auftretenden TTR-FAP mit Non-Val30Met-Mutationen zu präsentieren und zum anderen, um die Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der RCT Fx-005 zu demonstrieren.

Auch die offene, nicht-kontrollierte Extensionsstudie Fx-006 hat durch die fehlende Adjustierung durch eine Vergleichsgruppe ein inhärent hohes Potential für Verzerrungen und demzufolge eine geringe Ergebnissicherheit. Für die Bewertung des Zusatznutzens ist diese Studie der Evidenzstufe IV allerdings aufgrund der untersuchten langfristigen Aufrechterhaltung der in der RCT Fx-005 untersuchten patientenrelevanten Endpunkte über einen Zeitraum von 30 Monaten relevant.

Anhand der nicht-kontrollierten Studien Fx1A-201 und Fx-006 kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials keine valide Einschätzung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Im Kontext aller verfügbaren Daten aus RCT und Nicht-RCT sind jedoch Aussagen zum Zusatznutzen von Tafamidis in dieser seltenen Erkrankung möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Da es sich bei dem vorgelegten zu bewertenden Arzneimittel um ein *Orphan Drug* gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (Europäische Gemeinschaft, 2009) handelt, wird der Zusatznutzen einschließlich dessen Ausmaß in dem separat dafür vorgesehenen Abschnitt 4.4.4 dargestellt.

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

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

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht zutreffend*	

*Da es sich bei dem vorgelegten zu bewertenden Arzneimittel um ein *orphan drug* handelt, wird der Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in dem separat dafür vorgesehenen Abschnitt 4.4.4 dargestellt

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Präambel

Unseres Erachtens ist unser Haus gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011) im Falle von Arzneimitteln, die 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 (Europäische Gemeinschaft, 2009) zugelassen sind, grundsätzlich nicht verpflichtet, das Ausmaß des Zusatznutzens begründet zu beschreiben. Vielmehr hat der G-BA *Orphan Drugs* unterhalb der Umsatzschwelle von 50 Mio Euro stets das höchste Maß an Zusatznutzen zuzusprechen, denn der Gesetzgeber hat diese *Orphan Drugs* in der Nutzenbewertung und den darauf folgenden Preisverhandlungen privilegiert.

Das höchste Maß an Zusatznutzen ist Tafamidis auch zusätzlich aus dem Grund zuzusprechen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine andere pharmakologische Intervention zur Hemmung der Progression der TTR-FAP zugelassen ist. Aufgrund dieses solitären (Zulassungs-)Status fehlt es von Vornherein an einer Vergleichstherapie im Sinne von § 6 G-BA VerfO (insbesondere § 6 Abs. 3 Nr. 1 G-BA VerfO; (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011), im Verhältnis zu der ein Zusatznutzen von Tafamidis quantifiziert werden könnte.

Vor diesem Hintergrund weisen wir darauf hin, dass wir die von der G-BA VerfO geforderten Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens im Folgenden unter entsprechendem Vorbehalt und nur aus dem Grund tätigen, dass wir ein formal vollständiges Dossier einreichen möchten, welches auch den Beschluss des UA Arzneimittel reflektiert, der unserem Hause im Rahmen des Beratungsgesprächs kommuniziert wurde. Hierbei wird zur Vermeidung von

Wertungswidersprüchen und in Übereinstimmung mit dem G-BA zur Quantifizierung des Zusatznutzens die Datenbasis der Zulassung zugrunde gelegt, die ja auch bereits zur Anerkennung des Zusatznutzens als solchem geführt hat.

Darstellung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich zu bestehenden Behandlungsoptionen

Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) leiden an einer extrem seltenen, nicht heilbaren Krankheit genetischen Ursprungs, die innerhalb weniger Jahre zu erheblichen Funktionsstörungen der sensorischen, motorischen und autonomen Nervenfunktion und daraus resultierend zum kontinuierlichen Verlust der physiologischen Organfunktionen führt. Nach dem Auftreten der ersten Symptome haben Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 10 Jahren (Coutinho et al., 1980, Rapezzi et al., 2010) (Modul 3, Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2).

Als einzige kausale Behandlungsoption wird durch eine Lebertransplantation (LTx) die Hauptquelle des mutierten TTR eliminiert (Herlenius et al., 2004, Holmgren et al., 1993, Lewis et al., 1994). Bereits vor der LTx einsetzende Amyloidosen und die damit verbundenen neurodegenerativen Symptome sind jedoch irreversibel, d. h., es kann durch eine LTx weder eine Besserung noch eine Heilung erreicht werden, sondern lediglich das weitere Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden (Adams et al., 2000, Barreiros et al., 2010a). Neben der begrenzten Organverfügbarkeit ist die LTx mit einer Frühmortalität von 10-25%, einer sich anschließenden lebenslangen Immunsuppression und damit einhergehenden Morbiditäten verbunden (Herlenius et al., 2004, Okamoto et al., 2009, Barreiros et al., 2010a, Adams et al., 2000) (Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Aktuell steht keine medikamentöse Therapie zur Verfügung, die den fortschreitenden Funktionsverlust der Nerven und Organe sowie die Einschränkung sensorischer und motorischer Fähigkeit hemmen oder reduzieren kann. Aufgrund fehlender zugelassener medikamentöser Therapieoptionen erhalten TTR-FAP-Patienten anstatt einer kausalen Therapie rein symptomatische Behandlungen, sogenannte *Best Supportive Care*. Diese umfasst alle nach dem Stand der medizinischen Wissenschaften bestmöglichen, patientenindividuell optimierten Behandlungsmaßnahmen mit dem Ziel (Lübbe, 2003, Salzwimmer, 2008):

- Linderung krankheitsbedingter Symptome
- Erhalt oder Steigerung der Lebensqualität des Patienten
- Verminderung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen von potenziell toxischen Therapien

Die *Best Supportive Care* ist im Falle der Behandlung der TTR-FAP nicht klar definiert, sondern umfasst die individuell erforderliche Kontrolle von z. B. gastrointestinalen Störungen, die Gabe von Analgetika und/oder Antikonvulsiva zur Linderung neuropathischer Schmerzzustände oder Krampfanfällen, Antibiotika und Antidepressiva (Benson, 2003). Entsprechend der klinischen Situation und gemäß der Beratung durch den G-BA am 17. August 2011 wird das Ausmaß des Zusatznutzens des im vorliegenden Dossier zu

bewertenden Arzneimittels Tafamidis gegenüber der alleinigen Gabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* bemessen (Welke et al., 2011). Während der klinischen Erprobung von Tafamidis wurde die individuell erforderliche Behandlung mit *Best Supportive Care* in allen Behandlungsarmen zugelassen, sodass das Ausmaß des Zusatznutzens der Tafamidis-Behandlung über die alleinige Gabe von *Best Supportive Care* direkt anhand der vorliegenden klinischen Studien abgeleitet werden kann.

Tafamidis ist die erste kausal direkt gegen die Krankheitsursache wirkende Medikation in der Indikation TTR-FAP. Der Wirkmechanismus beruht auf den TTR-stabilisierenden Eigenschaften des Wirkstoffs, der nicht-kooperativ an die beiden T4-Bindungsstellen im TTR-Molekül bindet (Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Die Bindung von Tafamidis erhöht die Stabilität des TTR-Tetramers und verhindert dessen Dissoziation in amyloidogene Monomere. In Stabilitätsstudien korrelierte die erhöhte TTR-Stabilität mit der klinischen Manifestation in heterozygoten Mutationsträgern und zeigte, dass die Tetramer-Stabilisierung einen schützenden Effekt für die Patienten bedeutet (Longo Alves et al., 1997, Hammarström et al., 2001, Hammarström et al., 2003). Die TTR-stabilisierende Wirkung zeigt, dass Tafamidis die Produktion amyloidogener TTR-Monomere verhindert und damit den neurodegenerativen Prozessen unabhängig von der zugrundeliegenden Mutationsvariante reduziert.

Im Rahmen der ersten durchgeführten RCT in der Indikation TTR-FAP konnte bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Val30Met-Mutation und symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte durch die Behandlung mit Tafamidis nachgewiesen werden (RCT Fx-005). Die patientenrelevanten Endpunkte umfassen die Lebensqualität (TQoL), die Progression der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL), den Ernährungszustand (mBMI) sowie die Rate unerwünschter Ereignisse (Abschnitt 4.2.5.2).

Trotz der Seltenheit der Erkrankung wurde der Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis in einer doppelblinden RCT mit einer gemessen an den Limitierungen der Indikation umfangreichen Studienpopulation (insgesamt 149 Patienten in drei Studien) gemäß den Standards evidenzbasierter Medizin bewertet. In einer *Orphan Drug* Situation ist der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung belegt. Dafür werden auch Fallserien, Ergebnisse geringerer Evidenz, innovative statistische Verfahren, Surrogatendpunkte und erhöhte Fehlerniveaus akzeptiert. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis wurde über diese Erfordernisse hinausgehendend trotz des extrem kleinen Patientenkollektives durch eine valide RCT mit geringem Verzerrungspotenzial und dadurch hoher Ergebnissicherheit bemessen.

Die für die Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Methodik (Abschnitt 4.2), insbesondere die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2), die detaillierten Beschreibung der Nachweise und die Bewertung der Aussagekraft (Abschnitt 4.3.1.2) sowie die ausführliche Darstellung und Interpretation der Studienergebnisse (Abschnitt 4.3.1) sind in den entsprechenden Abschnitten des Modul 4 dargestellt. Im Rahmen der Bewertung eines *Orphan Drug* werden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung unterstützend Studien geringerer Evidenz berücksichtigt (Abschnitt 4.3.2.3).

Das umfasst zum einen eine nicht-kontrollierte Extensionsstudie (Fx-006), in der Patienten im Anschluss an die RCT Fx-005 unabhängig von ihrer ursprünglichen Randomisierung für weitere 12 Monate die Studienmedikation Tafamidis erhalten, und zum anderen eine nicht-kontrollierte Studie Fx1A-201, die in einem *proof-of-concept* das mutationsunabhängige Wirkprinzip von Tafamidis in der klinischen Praxis bei Patienten mit einer der extrem seltenen Non-Val30Met-Mutationsvarianten untersucht. Eine ausführliche Begründung dafür ist im Abschnitt 4.5.2 gegeben. Die Altersspanne aller Patienten, die innerhalb des beschriebenen klinischen Studienprogramms für Tafamidis untersucht wurden, deckte einen Bereich von 24-77 Jahren ab.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde auf Basis der vorhandenen Evidenz aus RCT (Abschnitt 4.3.1) sowie Nicht-RCT (Abschnitt 4.3.2) dargelegt, dass die erstmalige Verfügbarkeit einer kausalen medikamentösen Behandlungsmöglichkeit gegenüber der alleinigen Gabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* für Patienten mit TTR-FAP einen **erheblichen Zusatznutzen** darstellt. Dieser Zusatznutzen ist im Kontext der hohen Aussagekraft der erbrachten Nachweise sowie aufgrund des *Orphan Drug* Status als **belegt** anzusehen.

Hemmung der neurologischen Einschränkungen und Hemmung der Progression gemessen am NIS-LL

Das klinische Bild der TTR-FAP beruht auf dem fortschreitenden Verlust der Nervenfunktion durch eine irreversible Akkumulation amyloidogener Fibrillen an den Nervenfasern. Typische Symptome der neurologischen Degeneration sind in Tabelle 4-83 dargestellt.

Tabelle 4-83: Auswahl typischer Symptome der Neurodegeneration bei familiärer Amyloipolyneuropathie vom Transthyretin-Typ

Betroffene Nerven	**Symptome**
Sensorische Nerven	• Hypoästhesie (Verlust des Temperatur-, Schmerz- und Tastempfindens) • Hyperalgesie (erhöhte Schmerzsensitivität) • Parästhesie (Kribbeln, Prickeln, Taubheit) • Dysästhesie (Empfindungsstörungen, Brennempfinden nach normalem Stimulus) • Neuropathischer Schmerz (chronischer Schmerz) • Gelenkdegeneration/Charcot-Gelenk (Zerstörung der Gelenksubstanz durch Verlust der peripheren Sensibilität, v.a. im Knie oder Fußknöchel)
Motorische Nerven	• Muskelschwäche, beginnend in den unteren Extremitäten und gefolgt von den oberen Extremitäten • Verlust der Greifkraft und Geschicklichkeit • Verlust der Fähigkeit zur Fuß- und Zehenstreckung • Unsicherheit beim Laufen, schlürfender/humpelnder Gang
Autonome Nerven	• Gastrointestinale Dysfunktion (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung und Darm-Inkontinenz) • Störungen der Blasenfunktion (Harn-Inkontinenz und/oder –Retention) • Austrocknung, Gewichtsverlust • Impotenz

Beginnend an den peripheren Nerven der unteren Gliedmaßen schreitet die neurologische Degeneration zur Körpermitte fort. Die initiale Degeneration der peripheren kleinen Nervenfasern geht mit Schmerzen und Empfindungsstörungen einher. Neben dem Verlust des Temperaturempfindens und dem Risiko von Verbrennungen/Erfrierungen, besteht das größte Risiko in der Entwicklung von Geschwüren und Gangränen, welche die Amputation der betroffenen Gliedmaßen nach sich ziehen kann (Suhr et al., 2003, Vinik et al., 2011, Coutinho et al., 1980, Hund et al., 2001). Typische frühe (Verdacht-)Symptome umfassen Erektionsstörungen, unbeabsichtigten Gewichtsverlust, Verstopfungen oder chronischen Durchfall, Karpaltunnelsyndrom, Angina pectoris, Proteinurie, restriktive Kardiomyopathie, Azotämie und Glaskörpertrübung. Der Verlust der großen Nervenfasern verursacht Taubheit und Ataxie bzw. Störungen in der Bewegungskoordination. Resultierend können Aktivitäten des täglichen Lebens oder eine Berufstätigkeit nicht mehr ausgeübt werden; es steigt das Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen und mit fortschreitender Progression nimmt der Verlust der selbstständigen Koordination und Mobilität zu.

Neben den sensorischen und motorischen Nerven sind auch die Fasern des autonomen Nervensystems von der Amyloid-Ablagerung betroffen. Das führt zu starken Störungen im Verdauungssystem mit teils tagelang anhaltender Konstipation, gefolgt von ebenso tagelang anhaltender Diarrhoe. Diese Symptomatik führt in vielen Fällen zu Kachexie und dadurch bedingt zum Tod. Charakteristischerweise schreiten die Amyloid-Ablagerung und der irreversible Funktionsverlust ausgehend von den peripheren Nerven der unteren Extremitäten nach oben zum Körperstamm fort und bilden dadurch die Stadien der TTR-FAP und die damit typischerweise assoziierten Symptome (Tabelle 4-84). Die progrediente Degeneration der

autonomen, sensorischen und motorischen Nerven führt innerhalb von 10 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome zum vollständigen Verlust der Körperfunktionen und zum Tod (Ando et al., 2005, Benson und Kincaid, 2007, Herlenius et al., 2004, Koike et al., 2011).

Tabelle 4-84: Stadien der familiären Amyloipolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (Coutinho et al., 1980)

	Stadium I	**Stadium II**	**Stadium III**
Sensorische Nerven	Mild / moderat	Moderat / schwerwiegend	Schwerwiegend
Motorische Nerven	Mild	Mild / moderat	Schwerwiegend
Befall der Gliedmaßen	Untere Gliedmaßen	Untere + Obere Gliedmaßen	Untere + Obere Gliedmaßen
Autonome Nerven	Mild	Moderat	Schwerwiegend
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Keine / minimal	Erheblich	Umfassend / tiefgreifend
Fortbewegung	Keine Hilfe benötigt	Hilfe benötigt	Rollstuhl benötigt
Durchschnittliche Dauer	4-5 Jahre	3-4 Jahre	2-3 Jahre

Amyloidose-assoziierte neurologische Defizite gelten auf der Basis klinischer Evidenz als weitgehend irreversibel, auch wenn in Einzelfällen über Verbesserung neurologischer Befunde nach Lebertransplantation berichtet wurde (Adams et al., 2000, Herlenius et al., 2004, Tashima et al., 1999). Dementsprechend wird akut die Forderung erhoben, verfügbare Therapien (z. B. systemische Tafamidis-Behandlung und nachfolgende LTx) in frühen Krankheitsstadien einzusetzen (Barreiros et al., 2010a). Patienten in der Studie Fx-005 hatten zu Studienbeginn eine durchschnittliche Dauer von TTR-FAP-bezogenen Krankheitssymptomen von 47 (Tafamidis-Patienten) bzw. 35 Monaten (Placebo-Patienten). Tafamidis- bzw. Placebo-Patienten hatten einen mittleren NIS-LL von 8,4 bzw. 11,4 und eine mittlere Lebensqualität gemessen am TQoL von 27,3 bzw. 30,8. Der mittlere mBMI zum Zeitpunkt der Erhebung betrug 1004,5 bzw. 1011,5. Die Patienten beider Gruppen sind, in Anlehnung an die historische TTR-FAP-Klassifizierung dem klinischen Stadium I zuzuordnen und sind somit weitgehend in der Lage, sich selbst zu versorgen (Coutinho et al., 1980). Die in der Studie erfassten Veränderungen des NIS-LL und des TQoL sind für Patienten besonders in diesem Krankheitsstadium von großer Bedeutung, da das Eintreten bzw. Nicht-Eintreten neurologischer Defizite, wie z. B. Minderung der Kraft in den unteren Extremitäten, von größter Relevanz ist. In gleicher Weise ist ein Erhalt bzw. eine Steigerung des mBMI für diese Patienten in höchstem Maße relevant, da dieser Parameter als Entscheidungskriterium direkt mit dem Zugang zu einer weiterführenden Therapie (LTx) verbunden ist (Bundesärztekammer, 2011).

Als Messgröße für das Fortschreiten der motorischen und sensorischen Neurodegeneration wurde der für die diabetische peripheren Neuropathie etablierte Endpunkt NIS-LL verwendet (Abschnitt 4.2.5.2). Der NIS-LL ist eine Subskala des für die diabetische periphere

Neuropathie validierten NIS und ein Instrument zur Erfassung der neurodegenerativen Symptome, speziell im Bereich der unteren Extremitäten, und beurteilt Muskelschwäche, Reflexverlust und Sensibilitätsverlust auf einer Skala von 0 (normal) bis 88 Punkten (Verlust aller motorischen und sensorischen Fähigkeiten). Zudem erfasst der NIS-LL insbesondere die motorischen Fähigkeiten der unteren Extremitäten, die zur Bestimmung der TTR-FAP-Krankheitsstadien herangezogen werden (Coutinho et al., 1980). Die Fokussierung des NIS-LL auf die Funktion der unteren Extremitäten erlaubt insbesondere eine genauere Erfassung der Symptome im frühen Stadium der Erkrankung und kann deshalb zwischen Stadium I (noch keine Einschränkungen) und Stadium II (erhebliche Einschränkungen) differenzieren. (Bril, 1999, Dyck et al., 2007). In der Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 wurde ein direkter statistischer Zusammenhang zwischen dem NIS-LL und der Krankheitsschwere nachgewiesen (Abschnitt 4.2.5.2). Unbehandelte Patienten verschlechterten sich durchschnittlich mit einer Rate von 3,8 Punkten pro Jahr.

In der RCT Fx-005 zeigten Placebo-Patienten eine im Vergleich zur Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 ähnliche jährliche Verschlechterung des NIS-LL mit einer Rate von 4,14 Punkten, wohingegen mit Tafamidis behandelte Patienten eine jährliche Verschlechterungsrate von nur 1,98 Punkten pro Jahr aufwiesen (p=0,018). Über den gesamten Behandlungszeitraum von 18 Monaten hatten Placebo-Patienten eine durchschnittliche Verschlechterung von 5,8 NIS-LL-Punkten, während Tafamidis-Patienten sich nur um 2,8 Punkte verschlechterten (p=0,02). Die Progression der Symptome der peripheren Neurodegeneration motorischer und sensorischer Nerven konnte durch die Tafamidis-Behandlung mit statistischer Signifikanz reduziert werden. Das entspricht im beobachteten Zeitraum von 18 Monaten dem Erhalt der peripheren Nervenfunktion von 52% gegenüber unbehandelten Patienten. Patienten, denen eine LTx angeboten werden kann, haben gemäß dem deutschen Vergabesystem von Organtransplantaten in der Indikation TTR-FAP im Mittel eine Wartezeit von 18 Monaten nach Aufnahme auf die Warteliste (Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Betrachtet man die Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL in der nicht-kontrollierten Studie Fx1A-201 bei den Non-Val30Met-Patienten, liegt diese bei 2,7 Punkten nach 12 Monaten (Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

Im *Consensus Report of the Peripheral Nerve Society on diabetic polyneuropathy* und in klinischen Studien wurde ein Anstieg des NIS um 2 Punkte als die kleinste für den einzelnen Patienten wahrnehmbare Verschlechterung beschrieben (Dyck et al., 1995, Peripheral Nerve Society, 1995, Dyck et al., 1997, Apfel et al., 2000). Angesichts der Relevanz einer Veränderung um 2 Punkte auf der Gesamtskala mit möglichen Werten von 0 bis 220, kann bei einer Zunahme von 2 Punkten auf der Subskala NIS-LL, die Werte von 0 bis 88 annehmen kann, von einer für den einzelnen Patienten deutlich spürbaren Verschlechterung der neurologischen Funktion ausgegangen werden. Der Anstieg um 2 Punkte im NIS-LL eignet sich somit als *minimal important difference* (MID) für das Fortschreiten der Symptomatik auf individueller Patientenebene und somit als valides *Response*-Kriterium. Darauf basierend wurde das Ansprechen auf die Behandlung nach 18 Monaten anhand der Verschlechterung des NIS-LL mit einem Grenzwert von 2 Punkten definiert, d.h., dass Patienten mit einer

Zunahme <2 keine spürbare Progression erlitten (*Responder*), während Patienten mit einer Zunahme von ≥2 Punkten eine spürbare Verschlechterung der Symptome und der Schwere der Erkrankung zeigten. Zwar schreitet vor allem die sensorische Neurodegeneration ohne einen zwangsläufigen Funktionsverlust fort; wenn allerdings eine kritische Grenze der Degeneration erreicht ist, haben selbst kleinste Veränderungen eine große Auswirkung auf die körperliche Konstitution und Funktionsfähigkeit. Zum Beispiel kann ein Unterscheid von 2 Punkten den kompletten Empfindungsverlust in den Zehen bedeuten oder die Verschlechterung von einer milden zu einer schweren Muskelschwäche des Quadrizeps. Beide Ereignisse erhöhen die Gefahr der Geschwürbildung bzw. Ulzeration, führen zu einer massiven Einschränkung der Koordinations- und Bewegungsfähigkeit und schränken die selbstständige Steh- oder Gehfähigkeit des Patienten erheblichen ein (Dyck et al., 1997, Dyck et al., 1995).

Insgesamt 45% der mit Tafamidis behandelten Patienten sprachen auf die Behandlung an und hatten während der 18 Behandlungsmonate keine Progression der Erkrankung verglichen mit 29,5% der Placebo-Patienten (p=0,0682). Bezogen auf Werte für Non-*Response* (Progression) nach 18 Monaten zeigt das *Odds Ratio* von 0,51 95%-KI: [0,24; 1,06] in der ITT-Analyse bzw. das *Odds Ratio* von 0,41 95%-KI: [0,17; 0,97] basierend auf der Analyse der *Efficacy Evaluable Population* einen großen Effekt von Tafamidis gegenüber Placebo im Hinblick auf die Hemmung der Progression. In der primären *Responder*-Analyse wurde keine statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo erreicht. Allerdings wurden alle Patienten mit Studienabbruch aufgrund einer anstehenden LTx als *Non-Responder* betrachtet, was einer äußerst konservativen Analyse entspricht. Der progressionshemmende Effekt von Tafamidis wird bereits im Monat 12 deutlich ersichtlich und bleibt über den gesamten Behandlungszeitraum von 18 Monaten bestehen. Da ein Behandlungseffekt erst in Monat 18 erwartet wurde, trat der beobachtete Behandlungseffekt somit früher in der Behandlungsperiode ein als erwartet.

Der Erhalt der neurologischen Funktionen und die Verminderung der Progression der TTR-FAP stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, da durch die Hemmung der Progression und der damit einhergehenden Entwicklung oder Verschlechterung schwerwiegender Symptome ein Erhalt des sich sonst chronisch verschlechternden Gesundheitszustandes erzielt werden kann. Der Patient kann selbstständig seine Funktionen und Aktivitäten des täglichen Lebens wahrnehmen, vor allem wenn die motorischen Fähigkeiten der unteren Extremität erhalten werden können. Insbesondere die Gehfähigkeit und selbstständige Fortbewegung bedeutet ein hohes Maß an Lebensqualität; vor allem da die Progression der Erkrankung charakteristischerweise ab dem 30. Lebensjahr symptomatisch wird und in allererster Linie berufstätige Menschen, möglicherweise mit Kindern, betrifft. Umso wichtiger ist es, TTR-FAP-Patienten die Möglichkeit zu eröffnen, motorische und sensorische Fähigkeiten so lang wie möglich zu erhalten und schwerwiegende Funktionseinschränkungen und Behinderung durch irreversible Schädigung der peripheren Nerven zu verhindern. Besonders für Patienten im Stadium I, bei denen die Neurodegeneration in den peripheren Nerven bereits durch Empfindungsstörungen erkennbar ist, kann bereits eine kleine weitere Verschlechterung des NIS-LL den Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit bedeuten. Ein sich verschlechternder

NIS-LL spielt vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung eine zentrale Rolle, da er durch seine besondere Sensitivität für die motorische Funktion der unteren Extremitäten ein Prädiktor für die Gehfähigkeit darstellt. Mit einer wesentlich schnelleren Verschlechterung des NIS-LL bei Placebo-Patienten werden diese Patienten früher auf Gehhilfen oder einen Rollstuhl angewiesen sein als mit Tafamidis behandelte Patienten.

Bei TTR-FAP-Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation (Studie Fx1A-201) verschlechterte sich der NIS-LL im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb von 12 Monaten um 2,7 Punkte. Auch wenn durch das Fehlen einer Kontrollgruppe kein interner (adjustierter) Vergleich dieser Werte möglich ist, so ist erkennbar, dass auch in Non-Val30Met-Mutationen eine Progression der neurologischen Symptomatik, gemessen anhand des NIS-LL, mit Tafamidis verlangsamt werden kann. Dies war für die Zulassungsbehörde EMA auch der Anlass, unter Berücksichtigung des im Rahmen der Studie Fx1A-201 erbrachten Nachweises des *proof-of-concept* auf Basis des primären Zielparameters anzuerkennen, dass Tafamidis in allen TTR-Mutationsvarianten gleichsam wirksam ist.

Veränderung des Ernährungszustandes (mBMI)

Neben den motorischen und sensorischen Nervenbahnen sind auch die autonomen Nervenbahnen von der Amyloid-Ablagerung betroffen. Eine wesentliche Problematik der progredienten TTR-FAP ist demzufolge ein sich zunehmend verschlechternder Ernährungszustand, ausgehend von Mangelerscheinungen bis hin zu schwerwiegender Kachexie, verursacht durch massive Magen-Darm-Beeinträchtigungen, Absorptionsstörungen, Verstopfungen, Übelkeit, Erbrechen und periodischen vorkommender Diarrhoe. Die Todesursache der TTR-FAP-Patienten beruht im Allgemeinen auf interkurrenten Infektionen und extremer Unterernährung aufgrund schwerer Malabsorption (Coutinho et al., 1980, Rapezzi et al., 2010).

Der mBMI spiegelt im Gegensatz zum BMI den Ernährungszustand der Patienten besser wider, da er auch Ödembildungen berücksichtigt. Er definiert sich als Produkt des BMI [kg/m^2] mit dem Serum-Albuminlevel [g/L]. Je höher der mBMI, desto besser ist der Ernährungszustand der Patienten. Klinische Studien zeigten, dass die Überlebenszeit und die neurodegenerativen Symptome mit dem mBMI korreliert sind (Adams et al., 2000, Barreiros et al., 2010a). Er wird zur Beurteilung des Ernährungszustandes, des Gewichtsverlust und der autonomen Magen-Darm-Funktion von TTR-FAP-Patienten herangezogen und charakterisiert somit die Funktion des autonomen Nervensystems. Der mBMI ist darüber hinaus ein etablierter prognostischer Faktor für den Erfolg der LTx und das Überleben von Patienten mit TTR-FAP (Suhr et al., 1994, Herlenius et al., 2004). Diesem Umstand wird auch in der Bundesärztekammer (BÄK)-Richtlinie Rechnung getragen, die einen mBMI von mindestens 700 als Kriterium für die Durchführung einer LTx heranzieht (Bundesärztekammer, 2011). Die Tatsache, dass der mBMI als eine der Voraussetzungen für die LTx herangezogen wird, macht ihn als Entscheidungsgrundlage für eine weiterführende Behandlungsoption für jeden TTR-FAP-Patienten in höchstem Maße relevant (Bundesärztekammer, 2011).

In der Studie Fx1A-OS-001 wurde durch den Vergleich des mBMI mit der Krankheitsdauer gezeigt, dass der mBMI pro Jahr um circa 25 sinkt. In der Studie Fx-005 wurde nach 18 Monaten ein signifikanter Unterschied des mBMI zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt, da die Patienten mit Tafamidis eine Verbesserung des mBMI um 39,3 erzielten (19,4 nach 12 Monaten), während Placebo-Patienten erwartungsgemäß eine Verschlechterung zeigten (-30,7 nach 12 Monaten; -33,8 nach 18 Monaten). Die Abnahme des mBMI impliziert eine Kachexie und körperliche Schwächung, die das Fortschreiten der TTR-FAP charakterisieren (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010d). Die Bedeutung des Ernährungszustandes, quantifiziert durch den mBMI, wurde mit wachsender Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit TTR-FAP zunehmend betont und folgerichtig wurde der mBMI im Jahr 2007 erstmals in den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation gemäß §16 TPG als Leistungskriterium für eine Lebertransplantation mit aufgenommen.

Auch Non-Val30Met-Patienten in der Studie Fx1A-201 verbessern ihren mBMI nach 12 Monaten im Mittel um 16,6 Punkte (95%-KI: [-31.0; 64.2]) und erreichen damit eine vergleichbare Verbesserung wie die Val30Met-Patienten der Studie Fx-005. Somit hat Tafamidis auch für Patienten mit TTR-FAP anderer Mutationsformen als der Val30Met einen entscheidenden positiven Einfluss auf den Ernährungszustand und eine verbesserte Prognose für den Fall einer anschließenden Lebertransplantation.

Um den Einfluss der Tafamidis-Behandlung auf das Gesamtüberleben bei TTR-FAP-Patienten zu untersuchen, werden TTR-FAP-Patienten in einer Substudie des THAOS-Regsiters beobachtet (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011a).

Lebensqualität gemessen anhand des TQoL

Jede progrediente, tödlich verlaufende Krankheit ist mit zunehmenden Einschränkungen und Behinderungen verbunden, die neben spezifischen Körperfunktionen auch phsychische Fähigkeiten betreffen und zu einer zunehmenden Unselbständigkeit und Hilfs- bzw. Pflegebedürftigkeit führen. Das ist umso mehr von Bedeutung, als dass TTR-FAP bereits ab dem 30. Lebensjahr symptomatisch wird und Patienten in einem Alter körperlicher und geistiger höchster Aktivität maßgeblich einschränkt (Röcken et al., 2006, Hund et al., 2001) (Hund et al., 2001, Sousa et al., 1993). Dass die klinischen Symptome der TTR-FAP signifikant mit der Lebensqualität korrelieren, wurde sowohl im Rahmen des *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) auf Basis des EQ-5D als auch in einer nicht-interventionellen Korrelationsstudie (Studie Fx-1A-OS-001) nachgewiesen (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011b).

Anhand des TQoL kann der Einfluss einer Neuropathie auf das physische und psychosoziale Befinden anhand patientenberichteter Daten quantifiziert werden (Abschnitt 4.2.5.2). Der für die diabetische periphere Neuropathie validierte Fragebogen erfasst Nervenfaser-spezifische Symptome und beurteilt deren Einfluss auf die Funktionalität und die täglichen Aktivitäten (Vinik et al., 2005). Der TQoL steigt mit zunehmender Nervenfunktionsstörung und unterscheidet zwischen den Stadien der Krankheit. In der Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 wurde in Relation zur Krankheitsdauer eine Progressionsrate des TQoL um 6,6 Punkte pro

Jahr als durchschnittliche Verschlechterung der Lebensqualität unbehandelter TTR-FAP-Patienten identifiziert.

Die Lebensqualität der mit Placebo behandelten Patienten in RCT Fx-005 verschlechterte sich mit einer jährlichen Rate von 5,5 Punkten und stützt damit das Ergebnis der Korrelationsstudie. Dahingegen veränderte sich die Lebensqualität der mit Tafamidis behandelten Patienten nahezu kaum (jährliche Progressionsrate von 1,47 (p=0,121)). Auch nach der 18-monatigen Behandlungsphase verringerte sich die Lebensqualität der mit Tafamidis behandelten Patienten um lediglich 2,7 Punkte, während sich die Lebensqualität der Placebo-Patienten um 7,8 Punkte verschlechterte (Δ=5,1; p=0,209). Zwar erreicht der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgrund der großen Streuung keine statistische Signifikanz, dennoch ist der Trend zum Erhalt der Lebensqualität durch Tafamidis gegenüber dem zu erwarteten Verlust der Lebensqualität von 6,6 Punkten pro Jahr bei Nicht-Behandlung ersichtlich (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010c, FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010a). Eine Sensitivitätsanalyse auf der Basis der *Efficacy Evaluable* Population, also auf der Basis der Patienten mit voller Behandlungsdauer und ohne solche, die die Studie aufgrund einer Transplantation abgebrochen hatten, zeigte im Gegensatz zur ITT-Analyse nicht nur numerische, sondern auch statistisch signifikante Vorteile in der Tafamidis-Gruppe bezüglich der Veränderung der Lebensqualität nach 18 Monaten. Insbesondere für Patienten im Stadium I, die noch eine weitgehende Selbstständigkeit und hohe Lebensqualität besitzen und bisher nur wenige einschränkende Symptome entwickelt haben, ist die Reduktion des fortschreitenden Verlustes der Lebensqualität entscheidend.

Auch mit Tafamidis behandelte Patienten anderer Mutationstypen (Patienten der Studie Fx1A-201) haben nahezu keine Veränderung in ihrer Lebensqualität (im Mittel 0,1 nach 12 Monaten). Somit hat Tafamidis auch für Patienten mit TTR-FAP dieser Mutationsformen einen die Lebensqualität erhaltenden Einfluss.

Langfristige Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte

Patienten der RCT Fx-005 konnten nach Abschluss der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase in eine sich anschließende offene Extensionsstudie Fx-006 übertreten. Allen Patienten wurde nach Entblindung der ursprünglich randomisierten Studienmedikation eine Behandlung mit Tafamidis angeboten. Diese offene Extensionsstudie Fx-006 erlaubt die Untersuchung zweier Fragestellungen:

1. Wie ist die Langzeitwirkung und -sicherheit von Tafamidis über einen Behandlungszeitraum von 30 Monaten?

2. Wie ist der Einfluss des Zeitpunktes des Therapiebeginns auf die Progression der Erkrankung?

Bei Patienten, die durchgängig Tafamidis erhalten hatten, wurde nach 24 bzw. 30 Monaten eine geringere Verschlechterung des NIS-LL vom Ausgangswert der RCT Fx-005 beobachtet, als bei vorher mit Placebo behandelten Patienten (2,55 bzw. 2,94 Punkte versus 7,78 bzw.

7,86 Punkte nach 24 bzw. 30 Monaten). Zudem zeigten früher behandelte Tafamidis-Tafamidis-Patienten mit einem besseren Ausgangswert zum Start der Studie Fx-006 eine langsamere Progression als Placebo-Tafamidis-Patienten (1,58 Punkte vs. 3,37 Punkte nach 12 Monaten).

Darüber hinaus wurde nach 30 Monaten Tafamidis-Behandlung eine Verbesserung der Lebensqualität um -0,78 Punkte und eine Verbesserung des mBMI von 10,15 nach 30 Monaten beobachtet. Wiederum war der positive Effekt bei bereits vorher mit Tafamidis behandelten Patienten stärker ausgeprägt als bei Placebo-Tafamidis-Patienten.

Bei vorher zur Placebo-Gruppe randomisierten Patienten konnte durch die Initiierung von Tafamidis die Verschlechterung des NIS-LL über 30 Monate gehemmt werden. Die progrediente Verschlechterung des Ernährungszustandes (mBMI) und der Lebensqualität (TQoL) konnten nicht nur gehemmt sondern sogar leicht verbessert werden (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 und 4.3.2.3.3.1.3). Diese Ergebnisse spiegeln die Ergebnisse aus der RCT Fx-005 wider und unterstreichen deren Robustheit und Aussagekraft. Die Progression der TTR-FAP konnte dauerhaft und langfristig über einen Zeitraum von 30 Monaten in erheblichem Maße reduziert werden. Darüber hinaus konnte die Lebensqualität der von Anfang an zu Tafamidis randomisierten Patienten über 30 Monate aufrechterhalten werden, es fand keine weitere Verschlechterung der Lebensqualität und der neurodegenerativen Funktionalität statt.

Das erhärtet die Annahme, dass Tafamidis bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden sollte, bevor sich irreversible Nervenschädigungen und damit assoziierte Symptome manifestieren, und um die Lebensqualität auf einem hohen Level zu erhalten.

Die Kontinuität der Ergebnisse über die verschiedenen Endpunkte und Analysen hinweg ist ein klarer Hinweis auf die robuste progressionshemmende Wirkung von Tafamidis (Studie Fx-006).

Die Langzeitstudie Fx-006 über insgesamt 30 Monate deckt einen in der Erkrankung beträchtlichen Teil der Progression ab, die nach Auftreten der ersten Symptome im Durchschnitt innerhalb von 10 Jahren zum Tod führt. Die gezeigten Ergebnisse zur Verlangsamung der Progression über diesen im Verhältnis zur Krankheitsdauer langen Zeitraum, lassen auf einen Effekt der Überlebensdauer der TTR-FAP-Patienten schließen. Mit der derzeit vorliegenden Evidenz können zwar noch keine validen Daten zur Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden; im Rahmen einer geplanten Substudie des THAOS-Registers wird aber kontinuierlich der Effekt von Tafamidis auf die Krankheitsprogression bei Non-Val30Met-Patienten und die Langzeitsicherheit des Arzneimittels weiter untersucht und ergänzt (Pfizer Pharma GmbH, 2011).

Zusammenschau der Ergebnisse

Über einen Zeitraum vom einem Jahr konnte Tafamidis die Verschlechterung der patientenrelevanten Paramater maßgeblich verringern. Die in der RCT Fx-005 beobachtete Verschlechterung der Placebo-Patienten reflektiert die jährliche Progression unbehandelter Patienten (Studie Fx1A-OS-001) und bildet die klinische Praxis der *Best Supportive Care* ab. Im Gegensatz dazu kann durch due zusätzliche Gabe von Tafamidis die neurodegenerative Progression und die Verschlechterung der TTR-FAP-Symptome bzw. des Ernährungsstatus verringert und die Lebensqualität erhalten werden (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Jährliche Rate der Veränderung (*Least Square*-Mittelwert) vom Ausgangswert der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den Patientengruppen im Vergleich zu unbehandelten Patienten der Korrelationsstudie Fx1A-OS-001

	Fx1A-OS-001	**RCT Fx-005**			
Patienten-relevanter Paramenter	**unbehandelte TTR-FAP-Patienten**	**Tafamidis (N=64)**	**Placebo (N=61)**	**p-Wert**	**Prozentuale Veränderung durch Tafamidis gegenüber Placebo**
NIS-LL	3,8 (0,43)	1,98 (0,64)	4,14 (0,65)	0,018	52,20%
TQoL	6,6 (0,45)	1,47 (1,19)	5,54 (1,85)	0,121	73,50%
mBMI	-25 (5,6)	24,5 (7,31)	-19,5 (7,39)	<0,001	225,6%

TTR-FAP, familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ; NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*; TQoL, *Total Quality of Life;* mBMI, *modified body mass index.*

Die prozentuale Veränderung durch die zusätzliche Gabe von Tafamidis gegenüber der alleinigen Gabe von *Best Supportive Care* (Placebo-Patienten) ergibt sich aus der Differenz der prozentualen jährlichen Veränderung und berechnet sich wie folgt:

Veränderung durch Tafamidis gegenüber Placebo [%] = [1-(Tafamidis/Placebo)]*100

Durch die Tafamidis-Behandlung konnte im ersten Behandlungsjahr die Progression der neurologischen Einschränkungen gemessen am NIS-LL um 52% reduziert werden; der Verlust der Lebensqualität wurde um 73% verringert. Die kontinuierliche Verschlechterung des mBMI der TTR-FAP-Patienten als Maß des Ernährungszustandes und Kriterium für die Lebertransplantation wurde nicht nur verringert, sondern sogar verbessert. Statt der typischerweise bei TTR-FAP-Patienten auftretenden Verschlechterung der Ernährunssituation durch Störungen der autonomen Nervenfunktion, wurde durch die Tafamidis-Behandlung der sogar eine Verbesserung der Ernährunssituation erreicht (Tabelle 4-85).

Diese nach 12 Monaten beabachtete Wirkung wurde auch nach der gesamten Behandlungsdauer von 18 Monaten beobachtet (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-86: Veränderung (LS-Mittelwert) vom Ausgangswert der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den Patientengruppen über den Behandlungszeitraum von 18 Monaten

	RCT Fx-005		
Patientenrelevanter Parameter	**Tafamidis (N=64)**	**Placebo (N=61)**	**p-Wert**
NIS-LL	2,8 (0,95)	5,8 (0,96)	0,027
TQoL	2,7 (2,8)	7,8 (2,9)	0,209
mBMI	39,3 (11,5)	-33,8 (11,8)	<0,001

NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*; TQoL, *Total Quality of Life;* mBMI, *modified body mass index.*

Basierend auf den Daten stellt sich angesichts der kontinuierlichen Progredienz der TTR-FAP-Erkrankung die Frage, wie sich die Verringerung der Progression und der Erhalt der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf der Erkrankung niederschlagen. Insbesondere die zu erwartende Zeit auf der Warteliste von etwa 18 Monaten (=Studiendauer der RCT Fx-005) stellt einen kritischen Zeitpunkt im Verlauf der TTR-FAP dar, da alle bis dahin akkumulierten Amyloidablagerungen und Funktionseinschränkungen nicht reversibel sind und auch nach der Lebertransplantation weiter bestehen bleiben. Primäres Ziel der TTR-FAP-Behandlung ist demzufolge, das Eintreten bzw. die Verschlechterung irreversibler TTR-FAP-Schädigungen und –Symptome zu verhindern.

Aus den Daten der RCT Fx-005 wurde der hypothetische Verlauf der Progression bei Val30Met-Patienten anhand der Veränderungen im NIS-LL *Score* und im TQoL *Score* projiziert. Der Berechnung der Progressionsverzögerung durch die Behandlung mit Tafamidis wird die Wartezeit von TTR-FAP-Patienten auf die Lebertransplantation in Deutschland von etwa 18 Monaten zugrunde gelegt. Die Verschlechterung des NIS-LL und des TQoL in der Placebo-Gruppe zum mittleren Zeitpunkt der Lebertransplantation wird für die Projektion der Progressionsverzögerung durch Tafamidis verwendet. Für die Projektion wird ein linearer Verlauf der Verschlechterung angenommen. Somit ergibt die Multiplikation der Verschlechterung pro Monat mit der Anzahl der projizierten Monate die zu erwartende Progression nach x Monaten.

Anschließend wird überprüft, zu welchem Zeitpunkt diese Verschlechterung in der Tafamidis-Gruppe erreicht wird. Aus der Differenz dieses Wertes zu 18 Monaten ergibt sich die projizierte Verzögerung der Progression, die durch die Behandlung mit Tafamidis erreicht werden kann.

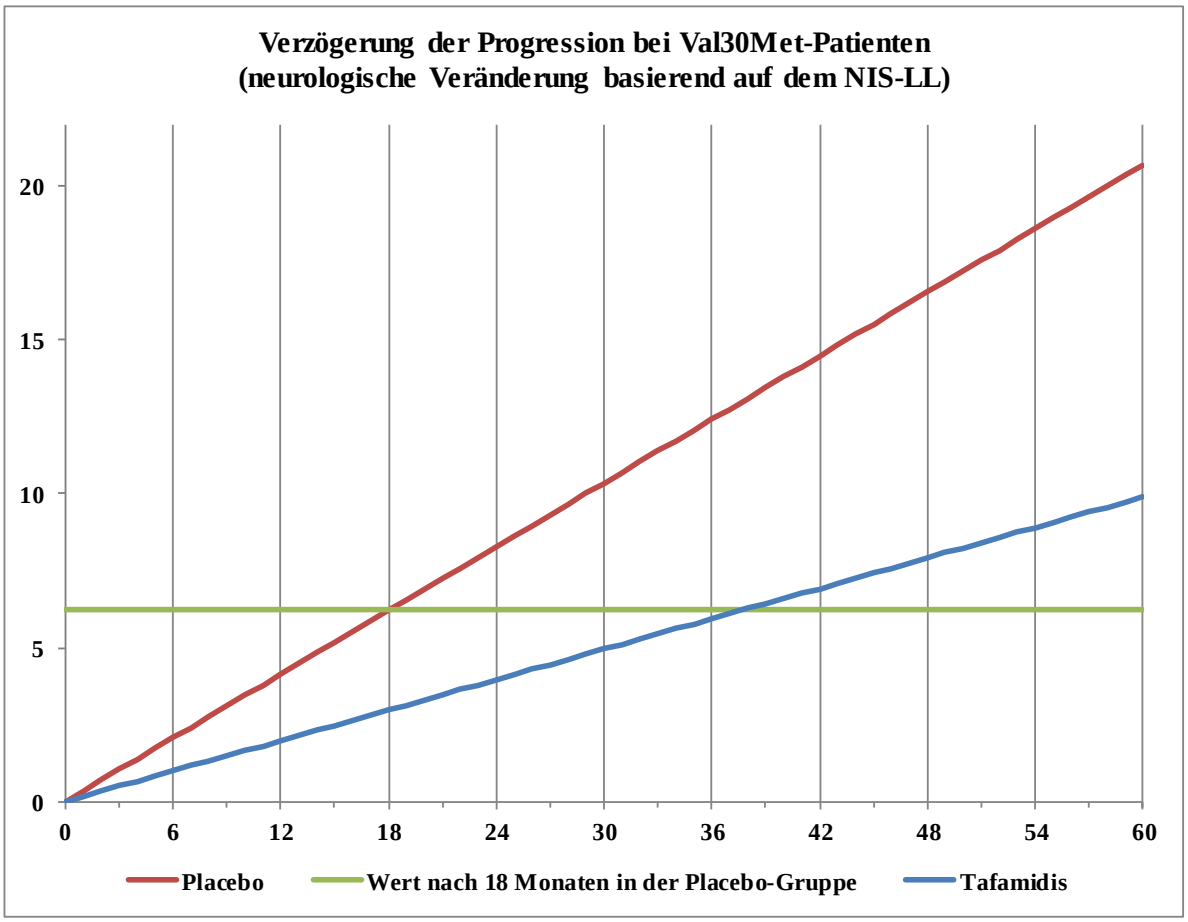

Abbildung 4: Verzögerung der Progression der neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) bei Val30Met-Patienten

Nach 18 Monaten verschlechterten sich die neurologischen Einschränkungen (NIS-LL) bei mit Placebo behandelten Patienten um 6,21 Punkte. Dieser Zeitraum entspricht nicht nur der Studiendauer der RCT Fx-005, sondern reflektiert auch den Zeitraum, den TTR-FAP-Patienten durchschnittlich auf der Warteliste zur Lebertransplantation verbleiben (Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Durch Tafamidis verringert sich die Verschlechterung der neurologischen Einschränkungen auf 2,97 Punkte. Unter Annahme einer linearen Verschlechterung des NIS-LL kann die Tafamidis-Behandlung die Progression maßgeblich verzögern. Das heißt, mit Tafamidis behandelte Patienten erreichen erst nach geschätzten 38 Behandlungsmonaten das Ausmaß neurologischer Einschränkungen, das Placebo-Patienten unter *Best Supportive Care* bereits nach 18 Monaten erreichen. Die zusätzliche Gabe von Tafamidis kann somit den Zeitraum der neurologischen Progression um 18 Monate auf circa 38 Monate ausdehnen – das entspricht einer Verlängerung der Zeit auf mehr als das Doppelte, bis neurologische Einschränkungen eintreten, die bei unbehandelten Placebo-Patienten beobachtet werden (Schiffner-Rohe und Schmitter, 2011) (Abbildung 4). Tafamidis ist in der Lage, eine langfristige Freiheit schwerwiegender Symptome zu erreichen, die aufgrund der kontinuierlichen Progression der TTR-FAP unweigerlich eintreten. Insbesondere vor der Lebertransplanation bzw. bei Patienten auf der Warteliste ist die Verzögerung oder

Vermeidung irreversibler Symptome und Eischränkungen von besonderer Bedeutung, da zum einen der Allgmeinzustand der Patienten prognostisch für den Erfolg der Lebertransplantation ist und zum anderen bereits vorhandene Schädigungen durch die Lebertransplantation nicht reversibel sind. Die Behandlung mit Tafamidis erreicht als erste zur Verfügung stehende Therapie für nicht-transplantierte Patienten eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden TTR-FAP-Symptomen (Tabelle 4-84). Für Patienten mit dieser tödlich verlaufenden Erkrankung bedeutet die zusätzliche Gabe von Tafamidis gegenüber der alleinigen Gabe von *Best Supportive Care* daher einen erheblichen Zusatznutzen im Sinne einer für die Dauer der Erkrankung langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen.

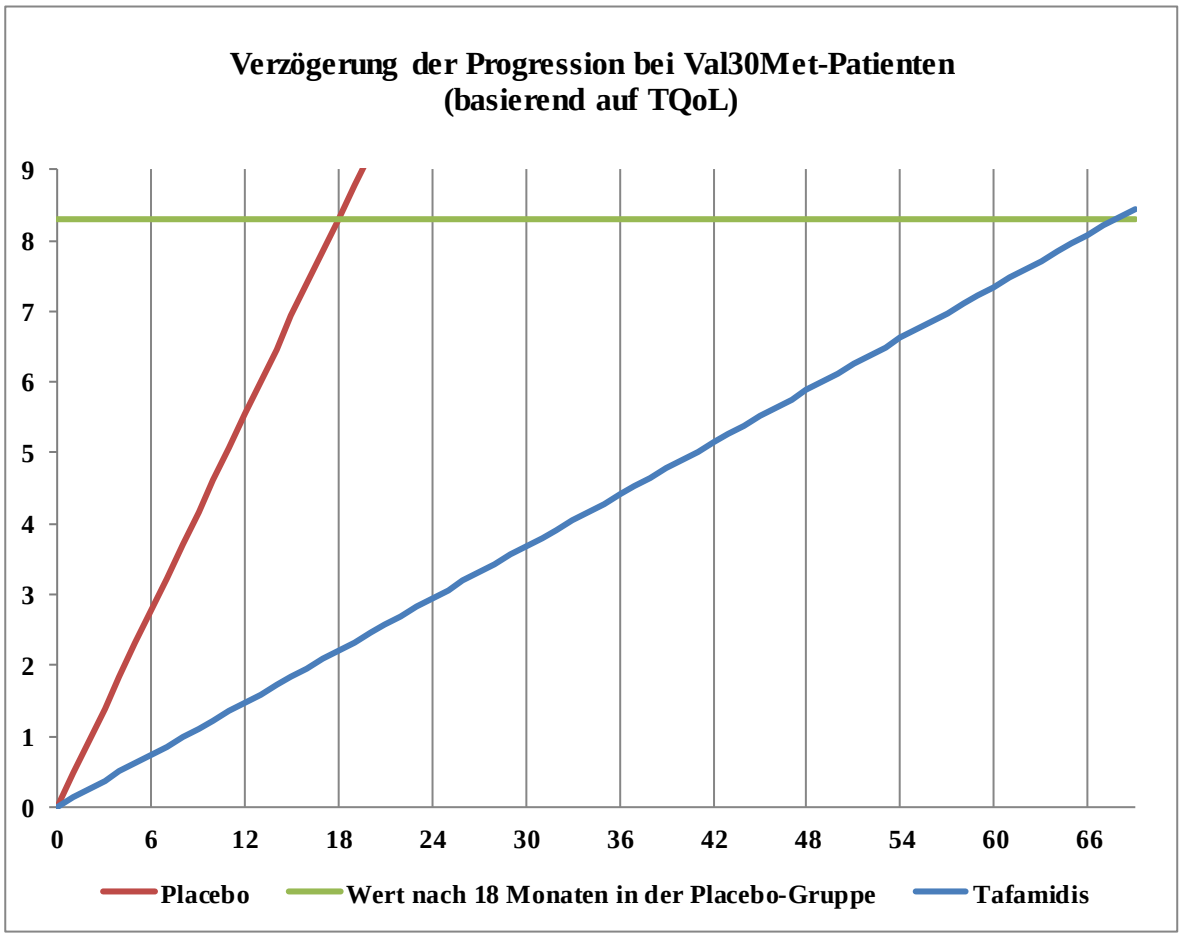

Abbildung 5: Verzögerung der Progression der Lebensqualität (TQoL) bei Val30Met-Patienten

Neben den neurologischen Einschränkungen wird durch Tafamidis auch die Verschlechterung der Lebensqualität (TQoL) verzögert. Während mit Placebo behandelte Patienten nach 18 Monaten eine Verschlechterung von 8,31 Punkten spürten, reduzierte sich die Lebensqualität nach Tafamidis-Behandlung um nur 2,21 Punkte. Unter Annahme einer linearen Verschlechterung der Lebensqualität während der Krankheitsprogression erreichen mit Tafamidis behandelte Patienten erst nach über 68 Monaten eine Verminderung der

Lebensqualität, die Placebo-Patienten unter *Best Supportive Care* bereits nach 18 Monaten erreichten (Abbildung 5). Die Verschlechterung der Lebensqualität kann in einem Ausmaß verzögert werden, dass sich der Zeitraum, in dem das gleiche Maß der Verschlechterung erreicht wird, fast vervierfacht. Der langfristige Erhalt der Lebensqualität ist für TTR-FAP-Patienten, die sich kontinuierlich mit immer schwerwiegenderen Symptomen und körperlichen Einschränkungen arrangieren müssen, in besonderem Maße relevant. Dass Tafamidis die Progression der Erkrankung und damit auch das Eintreten schwerwiegender Nebenwirkungen – vor allem auch den Verlust der Gehfähigkeit maßgeblich verzögern kann, schlägt sich auch positiv auf die Lebensqualität der Patienten nieder.

Anhand der Studie Fx1A-201 wurde die *ex vivo* beschriebene TTR-stabilisierende und damit progressionshemmende Wirkung von Tafamidis klinisch bei TTR-FAP-Patienten mit unterschiedlichen Non-Val30Met-Mutationen untersucht. Obwohl die Val30Met mit weltweit geschätzten 85% die häufigste Mutation bei TTR-FAP-Patienten ist, sind über 100 weitere amyloidogenen Mutationsvarianten bekannt (Connors et al., 2003, Quintas et al., 2001). In Deutschland entwickeln geschätzte 13-50% der Patienten einen TTR-FAP aufgrund einer Non-Val30Met-Mutation (Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register, 2009, AMS GmbH, 2011). Basierend auf dem Wirkmechanismus von Tafamidis, der unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation die tetramere Struktur des TTR-Moleküls stabilisiert und damit die Dissoziation in amyloidogene Monomere und deren Ablagerung an Nerven und Organen reduziert (Modul 2, Abschnitt 2.1.2), konnte erwartungsgemäß die Progression auch in Patienten mit Non-Val30Met-Mutationsvarianten verzögert werden (20-42 Monate bzgl. NIS-LL *Score* und mehr als 60 Monate bzgl. TQoL *Score*). Die therapeutisch relevante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte ist folglich nicht abhängig von der zugrundeliegenden Mutation. Basierend auf der Gesamtheit der verfügbaren Daten in dieser seltenen Erkrankung wurde die Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ für alle Patienten mit einer TTR-FAP im Stadium I erteilt. Entsprechend wurde der Zusatznutzen für alle Patienten mit einer TTR-FAP im Stadium I belegt.

Resultierend aus der Gesamtschau aller verfügbaren Daten aus RCT und Nicht-RCT ergibt sich folgender Zusatznutzen (Tabelle 4-87):

Tabelle 4-87: Endpunktbezogene Quantifizierung des Zusatznutzens

Endpunkt	Zusatznutzen
NIS-LL (Originalskala)	**Erheblich** Der Endpunkt ist patientenrelevant und trotz der Validierung in einem anderen Indikationsgebiet (diabetische periphere Neuropathie) aufgrund der beschriebenen Ähnlichkeit der Symptomatik auch mit hoher Wahrscheinlichkeit für die TTR-FAP-Indikation valide. Statistisch signifikanter Gruppenunterschied (Klinische Relevanz durch *Responder*-Analyse nachgewiesen).
NIS-LL *Responder*-Analyse	**Erheblich** Trotz des nicht signifikanten Unterschiedes in der primären *Responder*-Analyse ist der Zusatznutzen als erheblich zu betrachten. Begründung: Methodik zum Ersetzen der *Response* für Patienten, die wegen LTx abgebrochen haben, liefert sehr konservative Ergebnisse. Das wiegt doppelt schwer bei einer Studie im Indikationsgebiet einer sehr seltenen Erkrankung, für die sogar Kompromisse wie die Erhöhung des Fehlerniveaus diskutiert werden). Eine *a priori* geplante Sensitivitätsanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied OR=0,41 95%-KI:[0,17; 0,97]; für die primäre Analyse: OR=0,5 95%-KI: [0,24; 1,06].
TQoL	**Erheblich** Der Gruppenvergleich zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede, was vermutlich auf ein Powerproblem zurückzuführen ist. Die Streuung der beobachteten Werte ist höher als in der Studienplanung angenommen (erste RCT in dieser Indikation). Eine Sensitivitätsanalyse auf der Basis der *Efficacy Evaluable* Population zeigte jedoch nicht nur numerische, sondern auch statistisch signifikante Vorteile zugunsten Tafamidis.
mBMI	**Erheblich** Beschrieben als Endpunkt, der gut geeignet ist, das Fortschreiten der Erkrankung zu überprüfen und die Aussichten weiterer sich anschliessender Therapieoptionen (Lebertransplantation) zu verbessern, ist dieser Endpunkt patientenrelevant und liefert als objektiv messbarer Endpunkt valide Ergebnisse Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Im Kontext der gesamten Datenlage zum zu bewertenden Arzneimittel in der betrachteten Indikation bestehend aus Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der RCT Fx-005 und zusätzlichen Daten aus den nicht-randomisierten Studien Fx-006 und Fx1A-201 kann der Zusatznutzen von Tafamidis hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte für alle TTR-FAP-Patienten angenommen werden (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010e). Die durchgeführten Subgruppenanalysen lieferten aufgrund der geringen Patientenanzahl keine validen Aussagen zu Unterschieden zwischen den betrachteten Subgruppen (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Für alle nicht-transplantierten erwachsenen Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I aufgrund unterschiedlicher Mutationen im *TTR*-Gen stellt die Behandlung mit Tafamidis als einzige verfügbare Medikation zur Hemmung der fortschreitenden Neurodegeneration einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Zusatznutzen

Tafamidis ist das erste zugelassene Medikament zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Im Rahmen der Zulassung konnte in einer RCT ein Zusatznutzen für TTR-FAP-Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* nachgewiesen werden. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine krankheitsmodifizierende Medikation zur Behandlung von TTR-FAP zugelassen ist, bildet die Vergleichstherapie Placebo die realistische klinische Situation der TTR-FAP-Patienten ab.

Gemäß Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses vom 22. Januar 2011 liegt für ein Arzneimittel ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn „eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens […] erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen […]“ vorliegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010). Im Hinblick auf die Irreversibilität bereits entstandener Nervenschäden ist das maximal erreichbare Therapieziel bei der Behandlung der TTR-FAP, die weitere Neurodegeneration und die damit verbundene Progression der Symptomatik zu verhindern.

Tafamidis konnte in der RCT Fx-005 mit statistischer Signifikanz die Progression und Entwicklung schwerwiegender TTR-FAP-Symptome verlangsamen und den Verlust der Nervenfunktion und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen wie Empfindungsstörungen, Taubheit, Verlust der Gehfähigkeit und eigenständiger Mobilität verzögern. Es wurde nachgewiesen, dass die zusätzliche Gabe von Tafamidis das Fortschreiten der Krankheit gegenüber der alleinigen Behandlung mit *Best Supportive Care* erheblich verlangsamt.

Die Ergebnisse der ersten in dieser seltenen Indikation durchgeführten RCT zeigten, dass die Behandlung mit Tafamidis die Progression der Erkrankung gemessen anhand des NIS-LL in bedeutendem Umfang hemmt. Während die TTR-FAP unbehandelt innerhalb von durchschnittlich 10 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome zum Tod führt, kann die Tafamidis-Behandlung die chronische Progredienz hemmen und das Auftreten irreversibler schwerwiegender Symptome langfristig verzögern. Zudem wird die der Ernährungszustand der TTR-FAP-Patienten einem bisher nicht erreichten Umfang verbessert und die Lebensqualität der Patienten erhalten.

Daraus ergibt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung der Behandlungssituation der Patienten, indem nun neben der symptomatischen Behandlung (*Best Supportive Care*) erstmals eine kausale, der Progression entgegenwirkende medikamentöse Therapie zur Verfügung steht, die die rapide Neurodegeneration verlangsamen und so die Lebensqualität erhalten kann. Das bedeutet für nicht-heilbar erkrankte TTR-FAP-Patienten einen erheblichen Zusatznutzen.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	Erheblicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

Grundlage für die Nutzenbewertung sollen laut Verfahrensordnung, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I sein. Trotz der extrem kleinen Zahl von TTR-FAP-Patienten (Modul 3, Abschnitt 3.2.3) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis gemäß den Standards evidenzbasierter Medizin durch eine doppelblinde RCT nachgewiesen. Diese Studie erbrachte valide Aussagen der kausalen Wirkung von Tafamidis hinsichtlich einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkt im Vergleich zu Placebo (*Best Supportive Care*) und lieferte durch interne und externe Validität überzeugende Evidenz hinsichtlich klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz und Konsistenz der Daten. Eingeschlossen waren Patienten mit einer Val30Met-Mutation, die mit geschätzten 85% weltweit das größte Kollektiv von TTR-FAP-Patienten umfasst. Die Daten spiegeln in einem für die Seltenheit der Erkrankung großem Patientenkollektiv wider, dass die gewählten Endpunkte geeignet sind, den Fortschritt der Erkrankung und die Wirkung von Tafamidis abzubilden.

Nach Abschluss der RCT Fx-005 in einem für die TTR-FAP repräsentativen Patientenkollektiv wurden weiterführende Fragestellungen zum zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis in offenen Studien untersucht und in den Gesamtkontext aller verfügbaren Daten gestellt. Zwar haben Daten aus nicht-randomisierten, nichtkontrollierten Studien naturgemäß eine geringere Validität und Ergebnissicherheit (Abschnitt 4.4.1); allerdings können in einer sehr seltene Erkrankung mit derart kleinen Stichproben zusätzliche Daten aus Studien mit geringerem Evidenzgrad im Kontext der Gesamtdatenlage durchaus helfen, die beobachteten Effekte zu unterstützen bzw. zusätzliche Informationen zu erhalten.

Um die Dauer der in der RCT Fx-005 beobachteten Ergebnisse in chronisch erkrankten TTR-FAP-Patienten zu untersuchen, wurden Patienten im Anschluss an die RCT Fx-005 über einen weiteren Zeitraum von 12 Monaten, also insgesamt 30 Monate, weiterbehandelt. Patienten mit

vorheriger Tafamidis-Behandlung führten diese weiter; Patienten mit vorheriger Placebo-Behandlung konnten in den aktiven Behandlungsarm wechseln. Obwohl RCT Fx-005 und Studie Fx-006 in zwei separaten Studienprotokollen beschrieben werden, kann die Gesamtheit der Behandlungsdauer und der Vergleich beider Patientengruppen einen verzögerten Therapiestart bei Placebo-Tafamidis-Patienten im Vergleich zu Tafamidis-Tafamidis-Patienten abbilden. Das ist insbesondere in der betrachteten Indikation von Relevanz, als dass die kontinuierliche Akkumulation von Amyloidfasern eine irreversible Neurodegeneration verursacht, die irreversible Organfunktionsstörungen zur Folge hat.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens ist nicht nur entscheidend, dass eine patientenrelevante Verbesserung gegenüber der Vergleichstherapie erreicht werden kann, sondern insbesondere bei einer chronischen Erkrankung darüber hinaus nachzuweisen, dass diese Verbesserung langfristig erhalten bleibt und aufrechterhalten werden kann. Aus diesem Grund wurden die Langzeitergebnisse der nicht-randomisierten offenen Extensionsstudie Fx-006 als weitere Untersuchung in die Betrachtung des Zusatznutzens aufgenommen und im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. In einer progredienten, chronischen Erkrankung erscheint es unangemessen, Patienten ein potentiell wirksames Medikament dauerhaft vorzuenthalten. Ein freiwilliger Wechsel in den aktiven Behandlungsarm nach Abschluss der randomisierten Studienphase ist ein adäquates Vorgehen, um die Dauer der beobachteten Effekte über einen längeren Zeitraum zu untersuchen.

Um trotz des offenen Studiendesigns Aussagen zu den beobachteten Effekten machen zu können, werden die die Daten der Studie Fx-006 jeweils im Kontext der Daten aus der randomisierten Phase betrachtet.

Die RCT Fx-005 schloss Patienten mit einer Val30Met-Mutation ein, die mit 85% die weltweit häufigste Mutation bei TTR-FAP ist. Daneben sind >100 weitere amyloidogene Mutationsvarianten im *TTR*-Gen bekannt. Weltweit haben nur ca. 15% der TTR-FAP-Patienten eine Non-Val30Met-Mutationsvariante und stellen somit ein extrem seltenes Patientenkollektiv dar (Connors et al., 2003, Quintas et al., 2001). In Deutschland entwickeln geschätzte 13-50% der Patienten eine TTR-FAP aufgrund einer Non-Val30Met-Mutation (Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register, 2009, AMS GmbH, 2011). Aufgrund der extremen Seltenheit der TTR-FAP-Erkrankung und dem noch selteneren Ereignis einer zugrundeliegenden Non-Val30Met-Mutation ist für diese Mutationstypen die Durchführung einer kontrollierten Studie nicht möglich. Basierend auf dem mutationsunabhängigen Wirkmechanismus und den klinischen Daten aus der RCT Fx-005 wurde daher in einer *proof-of-concept* Studie die Wirksamkeit von Tafamidis bei Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutationstypen untersucht. Dabei wurden auch die patientenrelevanten Endpunkte NIS-LL, TQoL und mBMI betrachtet.

Das offene, einarmige Studiendesign wurde trotz seiner Limitierungen aus zwei Gründen verwendet: Zum einen ist der primäre Endpunkt ein objektiv messbarer pharmakodynamischer Laborparameter zur Erfassung der TTR-Stabilisation. Zum anderen können bei einem weltweit geschätzten Patientenkollektiv von 15% der 1,1 pro 100.000 Einwohner mit einer Non-Val30Mat-Mutation nicht ausreichend Patienten für eine

RCT rekrutiert werden. Aus diesem Grund sollen die erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientenpopulation mit Daten aus der Literatur und – wenn möglich – mit den Daten aus dem RCT Fx-005 verglichen werden. Obwohl solche Vergleiche Limitierungen und Schwierigkeiten bergen, können die Ergebnisse der Studie Fx1A-201 im Kontext der Studie Fx-005 betrachtet und aufgrund der Ähnlichkeit der vom Genotyp unabhängigen neurologischen Progression im Zusammenhang gesehen werden (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010e). Mit dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass Tafamidis – unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation – die Strukturen des TTR-Moleküls stabilisiert und damit die Progression der TTR-FAP verlangsamt. Daraus lässt sich ableiten, dass der für Tafamidis quantifizierte therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen für alle Zielpatienten mit einer TTR-FAP gilt. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der nicht-randomisierten offenen Studie Fx1A-201 mit Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation als weitere Untersuchung in die Betrachtung des Zusatznutzens aufgenommen und im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Das CHMP akzeptierte den Vergleich der Daten aus der offenen Studie Fx1A-201 und der RCT Fx-005, da es aufgrund der Seltenheit des Ereignisses eine Non-Val30Met-Mutation eine separate doppelblinde RCT für nicht durchführbar hält. Da in der untersuchten Indikation keine umfassende Evidenz aus RCT erwartet werden kann, wurde auf Basis der verfügbaren Daten die Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen erteilt“ (Modul 2, Abschnitt 2.2.1). Aus Gründen der begrenzten Vergleichbarkeit der Daten aus der offenen Studie Fx1A-201 mit Non-Val30Met-Patienten und den Daten der RCT Fx-005 mit Val30Met-Patienten wurde mit der Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ die Auflage erteilt, Non-Val30Met-Patienten in einer Substudie des THAOS-Registers nachzuverfolgen und kontinuierlich weitere Daten zu generieren (European Medicines Agency, 2011, Pfizer Pharma GmbH, 2011).

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Alle identifizierten Studien (Abschnitt 4.3.1.1) mit Tafamidis wurden in die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo einbezogen.

Die Charakteristika und die Ergebnisse der RCT Fx-005 wurden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 dargelegt.

Als weitere Untersuchungen wurden die Ergebnisse der Studien Fx-006 und Fx1A-201 einbezogen, um sowohl die langfristige Wirkung von Tafamidis über einen Zeitraum von 30 Monaten abzubilden als auch die Wirkung von Tafamidis bei Patienten mit verschiedenen zugrundeliegenden Mutationsvarianten nachzuweisen. Die Charakteristika und die Ergebnisse der nicht-randomisierten, offenen Studien Fx-006 und Fx1A-201 wurden im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Tabelle 4-89: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie	Titel	Datenquelle
Fx-005	Safety and Efficacy of Orally Administered Tafamidis (Fx-1006A) in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	(ClinicalTrials.gov, 2011e) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011) (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010g)
Fx-006	An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Tafamidis (Fx-1006A) in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy	(ClinicalTrials.gov, 2011c) (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2011)
Fx1A-201	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis	(ClinicalTrials.gov, 2011b) (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010f)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

ADAMS, D., SAMUEL, D., GOULON-GOEAU, C., NAKAZATO, M., COSTA, P. M., FERAY, C., PLANTE, V., DUCOT, B., ICHAI, P., LACROIX, C., METRAL, S., BISMUTH, H. & SAID, G. 2000. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain,* 123 (Pt 7)**,** 1495-504.

AMS GMBH 2011. Epidemiologie der TTR-FAP (Familiäre Amyloid Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in Deutschland. *Advanced Medical Services GmbH*.

ANDO, Y., NAKAMURA, M. & ARAKI, S. 2005. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol,* 62**,** 1057-62.

APFEL, S. C., SCHWARTZ, S., ADORNATO, B. T., FREEMAN, R., BITON, V., RENDELL, M., VINIK, A., GIULIANI, M., STEVENS, J. C., BARBANO, R. & DYCK, P. J. 2000. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: A randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA,* 284**,** 2215-21.

BARREIROS, A. P., GEBER, C., BIRKLEIN, F., GALLE, P. R. & OTTO, G. 2010a. Clinical symptomatic de novo systemic transthyretin amyloidosis 9 years after domino liver transplantation. *Liver Transpl,* 16**,** 109.

BARREIROS, A. P., POST, F., HOPPE-LOTICHIUS, M., LINKE, R. P., VAHL, C. F., SCHAFERS, H. J., GALLE, P. R. & OTTO, G. 2010b. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl,* 16**,** 314-23.

BENSON, M. D. 2003. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol,* 17**,** 909-27.

BENSON, M. D. & KINCAID, J. C. 2007. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle & nerve,* 36**,** 411-23.

BRIL, V. 1999. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol,* 41 Suppl 1**,** 8-13.

BUNDESÄRZTEKAMMER 2011. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Richtlinien zur Lebertransplantation.*

CLINICALTRIALS.GOV 2011a. The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin.

CLINICALTRIALS.GOV 2011b. The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis.

CLINICALTRIALS.GOV 2011c. An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy.

CLINICALTRIALS.GOV 2011d. Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloidosis.

CLINICALTRIALS.GOV 2011e. Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis.

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES 2006. COMMISSION DECISION of 28-VIII-2006 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the

European Parliament and of the Council of "N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate" as an orphan medicinal product. Brussels: European Medicines Agency.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) 2006. Guideline on clinical trials in small populations. London: European Medicines Agency.

CONNORS, L. H., LIM, A., PROKAEVA, T., ROSKENS, V. A. & COSTELLO, C. E. 2003. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid,* 10**,** 160-84.

COUTINHO, P., SILVA, M., LIMA, J. L. & BARBOSA, A. R. 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. *In:* GRENNER, G. G., COSTA, P. P. & FREITAS, A. F. (eds.) *Amyloid and amyloidosis 1979. Proceedings of the third international symposium on amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica.

DYCK, P. J., DAVIES, J. L., LITCHY, W. J. & O'BRIEN, P. C. 1997. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology,* 49**,** 229-39.

DYCK, P. J., KRATZ, K. M., KARNES, J. L., LITCHY, W. J., KLEIN, R., PACH, J. M., WILSON, D. M., O'BRIEN, P. C., MELTON, L. J., 3RD & SERVICE, F. J. 1993. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology,* 43**,** 817-24.

DYCK, P. J., LITCHY, W. J., LEHMAN, K. A., HOKANSON, J. L., LOW, P. A. & O'BRIEN, P. C. 1995. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology,* 45**,** 1115-21.

DYCK, P. J., NORELL, J. E., TRITSCHLER, H., SCHUETTE, K., SAMIGULLIN, R., ZIEGLER, D., BASTYR, E. J., 3RD, LITCHY, W. J. & O'BRIEN, P. C. 2007. Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care,* 30**,** 2619-25.

EMA COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS 2009. Public summary of positive opinion for orphan designation of N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate for the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *European Medicines Agency*.

EUROPÄISCHE GEMEINSCHAFT 2009. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. *In:* GEMEINSCHAFT, E. (ed.). Amtsblatt der Europäischen Union.

EUROPÄISCHES PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION 2004. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. *In:* EUROPÄISCHES PARLAMENT UND RAT DER EUROPÄISCHEN UNION (ed.). Straßburg: Amtsblatt der Europäischen Union.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances for Vyndaqel.

EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION 2001. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *In:* EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION (ed.). Straßburg: Amtsblatt der Europäischen Union.

FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY WORLD TRANSPLANT REGISTER 2009. Update on behalf of reporting members of the FAPWTR.

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010a. Day 120 – Responses 2010 EMEA/H/C/2294 Clinical Q – 68.

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010b. Day 120 – Responses 2010 EMEA/H/C/2294 Clinical Q – 69.

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010c. Day 120 – Responses 2010 EMEA/H/C/2294 Clinical Q – 94.

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010d. Day 120 – Responses 2010 EMEA/H/C/2294 Clinical Q – 95.

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010e. Day 120 – Responses 2010 EMEA/H/C/2294 Clinical Q – 100.

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010f. The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. *Clinical Study Report for Protocol Fx1A-201*.

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010g. Safety and Efficacy of Orally Administered Tafamidis (Fx-1006A) in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Study Report for Protocol Fx-005.*

FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2011. An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Tafamidis (Fx-1006A) in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Clinical Study Report for Protocol Fx-006.*

FÜNFTES BUCH SOZIALGESETZBUCH (SGB V) 2011. §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. *In:* DEUTSCHER BUNDESTAG (ed.). Berlin: Bundesanzeiger.

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2010. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Januar 2011, in Kraft getreten am 4. August 2011. Berlin: Bundesanzeiger.

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2011. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

HAMMARSTRÖM, P., SCHNEIDER, F. & KELLY, J. W. 2001. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science,* 293**,** 2459-62.

HAMMARSTRÖM, P., WISEMAN, R. L., POWERS, E. T. & KELLY, J. W. 2003. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science,* 299**,** 713-6.

HERLENIUS, G., WILCZEK, H. E., LARSSON, M. & ERICZON, B. G. 2004. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation,* 77**,** 64-71.

HOLMGREN, G., ERICZON, B. G., GROTH, C. G., STEEN, L., SUHR, O., ANDERSEN, O., WALLIN, B. G., SEYMOUR, A., RICHARDSON, S., HAWKINS, P. N. & ET

AL. 1993. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet,* 341**,** 1113-6.

HUND, E., LINKE, R. P., WILLIG, F. & GRAU, A. 2001. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology,* 56**,** 431-5.

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0.

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL 2011. Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis.

KOIKE, H., HASHIMOTO, R., TOMITA, M., KAWAGASHIRA, Y., IIJIMA, M., TANAKA, F. & SOBUE, G. 2011. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid,* 18**,** 53-62.

LEWIS, W. D., SKINNER, M., SIMMS, R. W., JONES, L. A., COHEN, A. S. & JENKINS, R. L. 1994. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Transplant,* 8**,** Abstract.

LONGO ALVES, I., HAYS, M. T. & SARAIVA, M. J. 1997. Comparative stability and clearance of [Met30]transthyretin and [Met119]transthyretin. *Eur J Biochem,* 249**,** 662-8.

LÜBBE, S. 2003. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care". *Im Focus Onkologie,* 1-2**,** 50-55.

OKAMOTO, S., WIXNER, J., OBAYASHI, K., ANDO, Y., ERICZON, B. G., FRIMAN, S., UCHINO, M. & SUHR, O. B. 2009. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl,* 15**,** 1229-35.

ORPHANET 2011. Prävalenzen seltener Krankheiten. *Orphanet Berichtsreihe - Seltene Krankheiten Datenerhebung.* 1 ed.

PACKMAN, J., LABAUDINIERE, R., FLEMING,J., SOUTHER, E., GROGAN, D.R. 2010. Stabilization of Transthyretin by Tafamidis in Transthyretin Amyloidosis Across Different Amyloidogenic Variants. *60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics.* Washington, DC.

PERIPHERAL NERVE SOCIETY 1995. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol,* 38**,** 478-82.

PFIZER PHARMA GMBH 2011. A THAOS Sub-Study Evaluating The Effects Of Tafamidis On Disease Progression In Patients With Non-V30M Mutations And Symptomatic Neuropathy. *B3461029 Non-Interventional Drug Study Protocol.*

PFIZER PHARMA GMBH. 2011. Entwurf Fachinformation zu Vyndaqel (Tafamidis-Meglumin).

QUINTAS, A., VAZ, D. C., CARDOSO, I., SARAIVA, M. J. & BRITO, R. M. 2001. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *J Biol Chem,* 276**,** 27207-13.

RAPEZZI, C., QUARTA, C. C., RIVA, L., LONGHI, S., GALLELLI, I., LORENZINI, M., CILIBERTI, P., BIAGINI, E., SALVI, F. & BRANZI, A. 2010. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol,* 7**,** 398-408.

RÖCKEN, C., ERNST, J., HUND, E., MICHELS, H., PERZ, J., SAEGER, W., SEZER, O., SPULER, S., WILLIG, F. & SCHMIDT, H. H. 2006. [Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses--published by the German Society of Amyloid Diseases (www.amyloid.de)]. *Dtsch Med Wochenschr,* 131**,** S45-66.

SALZWIMMER, M. 2008. [Best supportive care in head and neck cancer]. *Wien Med Wochenschr,* 158**,** 278-82.

SCHIFFNER-ROHE, J. & SCHMITTER, S. 2011. Progressionsverzögerung durch Tafamidis im Vergleich zu Placebo/Best Supportive Care nach der zu erwartenden Wartezeit auf ein Lebertransplantat - eine Projektion. Berlin: Pfizer Pharma GmbH.

SINGER, R., MEHRABI, A., SCHEMMER, P., KASHFI, A., HEGENBART, U., GOLDSCHMIDT, H., SCHONLAND, S., KRISTEN, A., DENGLER, T., MULLER-SCHILLING, M., SAUER, P., DOGAN, A., HUND, E., HELMKE, B., SCHNABEL, P., ALTLAND, K., LINKE, R., FRIESS, H., SCHMIDT, J., BUCHLER, M. W. & KRAUS, T. W. 2005. Indications for liver transplantation in patients with amyloidosis: a single-center experience with 11 cases. *Transplantation,* 80**,** S156-9.

SOUSA, A., ANDERSSON, R., DRUGGE, U., HOLMGREN, G. & SANDGREN, O. 1993. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Hum Hered,* 43**,** 288-94.

SUHR, O., DANIELSSON, A., HOLMGREN, G. & STEEN, L. 1994. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med,* 235**,** 479-85.

SUHR, O. B., ANAN, I., AHLSTROM, K. R. & RYDH, A. 2003. Gastric emptying before and after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type (Val30Met). *Amyloid,* 10**,** 121-6.

TASHIMA, K., ANDO, Y., TERAZAKI, H., YOSHIMATSU, S., SUHR, O. B., OBAYASHI, K., YAMASHITA, T., ANDO, E., UCHINO, M. & ANDO, M. 1999. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci,* 171**,** 19-23.

TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS OUTCOME SURVEY 2011a. A Global, Multi-Center, Longitudinal, Observational Survey of Patients with Documented Transthyretin (TTR) Mutations or Senile Systemic Amyloidosis (SSA).

TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS OUTCOME SURVEY 2011b. Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) - Interim Data EQ-5D.

VINIK, A., ULLAL, J., PARSON, H. K. & CASELLINI, C. M. 2006. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab,* 2**,** 269-81.

VINIK, E., VINIK, A., PAULSON, J., COELHO, T. & GROGAN, D. 2011. Norfolk QOL-DN Distinguishes Stages of Trasthyretin Amyloidosis and Diabetic Peripheral Neuropathy. *Neurodiab Meeting.* Porto, Portugal.

VINIK, E. J., HAYES, R. P., OGLESBY, A., BASTYR, E., BARLOW, P., FORD-MOLVIK, S. L. & VINIK, A. I. 2005. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther,* 7**,** 497-508.

WADDINGTON CRUZ, M., COELHO, T., CONCEIÇÃO, I., PLANTÉ-BORDENEUVE, V., ERICZON, B. G., FALK, R., IKEDA, S., MAURER, M., SUHR, O. & ANDO, Y. 2011. Baseline Nutritional Status in Symptomatic Patients in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *15th Congress of the European Federation of Neurological Societies.* Budapest, Hungary.

WELKE, J., MÜLLER, T., GRÜNE, M., BOUSLOUK, M., RASCH, A. & REICHEL, A. 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. §8 (1) AM-NutzenV Beratungsanforderung Nr.:2011-B-021. *Geeimnsamer Bundesausschuss*.

WINDELER, J. & LANGE, S. 2008. [Benefit assessment in special situations--rare diseases]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes,* 102**,** 25-30.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Bewertung berücksichtigt werden, wurde am 22. August 2011 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt. Es wurde gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung eine Studienregistersuche in den Datenbanken clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP *Search Portal*, Suchportal der WHO) durchgeführt.

Alle in den einzelnen Studienregistern identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien von zwei unabhängigen Personen selektiert und für die Zusatznutzenbewertung von Tafamidis eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen. Für den Abschnitt 4.3.1.1.3 und die daraus folgenden Ergebnisabschnitte wurden ausschließlich RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel berücksichtigt. Darüber hinaus wurden nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 als Grundlage für weitere Untersuchungen berücksichtigt. Die Begründung hierfür wird in Abschnitt 4.5.2 diskutiert.

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17. November 2011
Suchstrategie	TTR-PN OR Amyloidosis OR FAP OR Polyneuropathy OR Familial Amyloid Polyneuropathy [condition] AND FX-1006A OR Tafamidis

OR Tafamidis meglumine OR Vyndaqel [intervention]

Treffer 4

In der Datenbank *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* konnten fünf Studien identifiziert werden (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-90 (Anhang): Im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* identifizierte Studien

Recruitment status	Main ID	Public Title	Date of Registration
Recruiting	NCT00925002	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloidosis	17/06/2009
Not yet recruiting	NCT01435655	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin	13/09/2011
Not recruiting	NCT00791492	Open-Label Extension of Study Fx-005	13/11/2008
Not recruiting	NCT00630864	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis	27/02/2008
Not recruiting	NCT00409175	Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis	06/12/2006

Studienregister clinicaltrials.gov

Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov

Datum der Suche 17. November 2011

Suchstrategie TTR-PN OR Amyloidosis OR FAP OR Polyneuropathy OR Familial Amyloid Polyneuropathy [condition] AND FX-1006A OR Tafamidis OR Tafamidis meglumine OR Vyndaqel [intervention]

Treffer 6

In der Datenbank clinicaltrials.gov konnten sieben Studien identifiziert werden (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-91 (Anhang): In clinicaltrials.gov identifizierte Studien

Status	Study
Completed	Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis Condition: Familial Amyloid Polyneuropathy

Status	Study
	Interventions: Drug: Fx-1006A; Drug: Placebo NCT: NCT00409175 Other IDs: Fx-005, B3461020
Recruiting	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloidosis Conditions: Familial Amyloid Polyneuropathy; ATTR-PN Intervention: Drug: Fx-1006A NCT: NCT00925002 Other IDs: Fx1A-303, B3461023
Completed	An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Conditions: Familial Amyloid Polyneuropathy; ATTR-PN Intervention: Drug: Fx-1006A NCT: NCT00791492 Other IDs: Fx-006, B3461021
Completed	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis Conditions: Transthyretin-associated Amyloidosis With Polyneuropathy Intervention: Drug: Fx-1006A NTC NCT00630864 Other IDs: Fx1A-201, B3461022
Not yet recruiting	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin Conditions: Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy Intervention: Drug: tafamidis NTC NCT01435655 Other IDs: B3461010
Completed	The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy Conditions: Cardiomyopathy Intervention: Drug: Fx-1006A NTC NCT00694161 Other IDs: Fx1B-201, B3461025
Active, not recruiting	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy Conditions: Amyloid Cardiomyopathy Intervention: Drug: Fx-1006A NTC NCT00935012 Other IDs: FX1B-303, B3461026

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	22. August 2011
Suchstrategie	eine Auswahl über die vorgegebene Eingabemaske ist nicht möglich
Treffer	0

Zusätzlich wurde nach Studien in der Datenbank clinicalstudyresults.org gesucht. Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zum zu bewertenden Arzneimittel getroffen werden. Es konnten demzufolge keine weiteren Studien identifiziert werden.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist nicht erforderlich, da die Zulassung für das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis weniger als 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossier-Einreichung erteilt wurde.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-92 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine Studien						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine Studien						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine Studien						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine Studien						
Weitere Studien						
Fx1A-303	nein	ja	nein	nein	ja NCT00925002 (ClinicalTrials.gov, 2011d)	nein
B3461010	nein	ja	nein	nein	ja NCT01435655 (ClinicalTrials.gov, 2011a)	

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fx-005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tafamidis
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, multizentrisch, randomisiert, doppel-verblindet, placebokontrolliert; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	128 Patienten mit Transthyretin-Amyloidose (ATTR), Diagnose (ATTR-Polyneuropathie (ATTR-PN), dokumentierter V30M-TTR-Mutation und positiver Biopsie.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren, einschließlich - Weibliche Patienten: Post-menopausal, chirurgisch sterilisiert oder Anwendung zweier akzeptabler Methoden der Geburtenkontrolle während der Studie und für drei Monate nach Studienende; männliche Patienten mit gebärfähiger Partnerin: Anwendung zweier akzeptabler Methoden zur Geburtenkontrolle während der Studie - Patient ist Willens und in der Lage die Studienmedikation und alle anderen Studienanforderungen einzuhalten. - Durch Biopsie dokumentiertes Amyloid - Patient mit dokumentierter V30M-TTR-Mutation - Patient mit peripherer und/oder autonomer Neuropathie, Karnofsky–Performance-Status ≥50 Ausschlusskriterien: - Chronischer Gebrauch (öfters als 3–4 mal/Monat) von nicht protokollkonformen NSAIDs. Folgende NSAIDs sind erlaubt: Azetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen, Nimesulid, Piroxicam, and Sulindac. - Patienten mit primärer Amyloidose - Schwangere oder stillende Frauen - Patienten mit vorangegangener Lebertransplantation - Patient hatte keine aufzeichenbare sensorische Reizschwelle für Vibrations-Perzeption in beiden Füßen, gemessen durch QST unter Verwendung von CASE IV. - Patient mit positiven Ergebnissen bezüglich HBsAg,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		HCV und/oder HIV - Patient mit Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <30 mL/min - Patient mit anormalen Leberfunktionstests: ALT und/oder AST >2-fach ULN, bedingt durch verringerte Leberfunktion oder aktive Lebererkrankung - Patient mit NYHA Functional Classification ≥III - Patient mit Begleiterkrankung, die das Überleben voraussichtlich auf weniger als 18 Monate limitiert - Patient erhielt eine Prüfmedikation / ein medizinisches Prüfprodukt und/oder nahm an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 60 Tage vor Studienbeginn (Baseline, Tag 0) teil. - Patient mit anderen Ursachen der sensomotorischen Neuropathie (Vitamin B12-Mangel, Diabetes Mellitus, Behandlung von HIV mit retroviralen Medikamenten, Schilddrüsenstörungen, Alkoholmissbrauch und chronisch entzündliche Krankheiten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	10 Studienzentren in 9 Ländern: Portugal, Frankreich, Schweden, Argentinien, Brasilien, Spanien, Deutschland, UK, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Einmal täglich (oral) Tafamidis-Meglumin 20 mg Kapsel oder Placebo-Kapsel über einen Zeitraum von 18 Monaten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeitsendpunkte: Co-primäre Wirkungsendpunkte enthielten Veränderungen im Monat 18 gegenüber den Ausgangswerten (Baseline) für folgende Maße: - Neuropathy Impairment Score – Lower Limb (NIS-LL) Ansprechen auf die Behandlung im Monat 18. *Responder* waren definiert als Patienten ohne Krankheitsprogression, gemessen durch einen Anstieg vom Ausgangswert des NIS-LL von weniger als 2 Punkten. - Änderung des Total Quality of Life (TQoL) Scores vom Studienbeginn zum Monat 18, gemessen durch den Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (TQOL-DN)-Fragebogen. Beurteilungen der primären Wirkungsendpunkte wurden unterstützt durch eine Anzahl vorher spezifizierter Sensitivitäts- und Robustheitsanalysen. Diese beinhalteten einher mit den sekundären Wirkungsanalysen: - NIS-LL: Kontinuierliche Analyse der Änderung vom Studienbeginn bis zu den Monaten 6, 12 und 18 für den gesamten NIS-LL-Score und die Subskalen-Scores. - NIS-LL: Ansprechen auf die Behandlung in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monaten 6 und 12. - Norfolk TQOL-DN: Änderung des TQoL vom Ausgangswert in den Monaten 6 und 12. - Norfolk TQOL-DN: Änderung der Bereichs-Scores vom Ausgangswert in den Monaten 6, 12 und 18. Sicherheitsparameter beinhalteten unerwünschte Ereignisse, klinische Laborwerte, Vitalwerte, Echokardiogramme (ECHO), Elektrokardiogramme (EKGs), körperliche Untersuchung, Augen/Fundus-Untersuchungen als auch Begleitmedikation Pharmakokinetik: Blutproben zur Bestimmung von Tafamidis-Plasmaspiegeln waren zu entnehmen bei Studienbeginn und in Woche 8 sowie in den Monaten 6, 12 und 18. Plasmaproben wurden zum bioanalytischen Labor geschickt, dem eine Kopie des Randomisierungscodes zur Verfügung gestellt wurde.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	120 Patienten (60 Patienten pro Gruppe) waren geplant. Nach dem Screening wurden die evaluierten Patienten (n=162) zur Behandlung randomisiert: 65 zu Tafamidis und 63 zu Placebo, insgesamt wurden also 128 Patienten eingeschlossen.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basiert auf folgende Annahmen: Für die NIS-LL *Responder* Analyse: 90% Power, alpha=0,05, Responserate von 20% für Placebo und 50% für Tafamidis Für den TQoL: 90% Power, alpha=0,05, einen Unterscheid zwischen den Gruppen von 0,6 in der Standardabweichung des ANCOVA-Modells Eine Abbruchrate von 5-10% wurde angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interim-Analyse: Ein *Data Monitoring Committee* (DMC) überwachte die Sicherheit und Wirksamkeit der Studie. Eine Interim-Sicherheitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 25% der Patienten die 6-monatige Auswertung vollendet hatten. Eine Interim-Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 80% der Patienten die 12-monatige Auswertung vollendet hatten. Aufgrund dieser Analyse empfahl das DMC, die Studie fortzuführen. Die Interim-Analyse war entblindet, aber die Verblindung blieb bestehen für Patienten und Untersucher und der Sponsor wusste nicht Bescheid über die Ergebnisse der Interim-Analyse; p-Werte wurden entsprechend angepasst.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungscode von unabhängigen klinischen Anbietern
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Zentrum in vier Randomisationsblöcken.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung erfolgte durch ein zentrales *Interactive Voice Response System (IVRS)* im Verhältnis 1:1.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Klinische Anbieter
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Probanden, Behandler und Beurteiler waren verblindet. Die Verpackung der Studienmedikation garantierte eine Verblindung sowohl der Patienten als auch der Behandler.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	optisch identische Kapseln
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es gab drei vorher spezifizierte Analysepopulationen: - Intent-to-Treat (ITT) – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und nach Studienbeginn mindestens eine Wirkungsbeurteilung sowohl für NIS-LL als auch Norfolk TQOL-DN hatten oder die Studie wegen Todes oder aufgrund einer Lebertransplantation nicht fortführten. - Für die Wirkung auswertbar (Efficacy Evaluable) – alle ITT Patienten, für die die NIS-LL- und TQoL-Scores des Monats 18 nicht fehlten, die mindestens 80% der Studienmedikation nahmen und keine bedeutenden Protokollverstöße hatten. - Sicherheit (Safety Population) – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Analyse der Wirksamkeit: Falls nicht anders näher beschrieben wurden alle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsanalysen mit der ITT und der *Efficacy Evaluable* Populationen durchgeführt. Überlegene Behandlungswirksamkeit von Tafamidis wurde festgesetzt, wenn Tafamidis begünstigende statistisch signifikante (2-seitig, alpha von 0,05) Unterschiede für jeden der co-primären Endpunkte gezeigt wurden. Beide co-primären Endpunkte wurden in der ITT-Population ausgewertet unter Verwendung der letzten Beobachtung, die übertragen wurde (LOCF), um fehlend Daten im Monat 18 zuzurechnen. Für die NIS-LL-*Responder*-Analyse wurden Patienten, die die Studie aufgrund einer Lebertransplantation oder wegen Todes nicht fortführten, als Non-*Responder* kategorisiert. Vorher spezifizierte sekundäre Analysen der primären Endpunkte umfassten (1) eine Sensitivitätsanalyse des NIS-LL, in denen für Patienten mit Lebertransplantation das Ansprechen (auf die Behandlung) zugerechnet wurde und (2) Analysen bei Patienten, für die die NIS-LL- und TQoL-Scores im Monat 18 nicht fehlten und die keine bedeutenden Protokollverstöße hatten (*Efficacy Evaluable* Population). Ein Chi-Quadrat-Test für Proportionen wurde angewendet, um NIS-LL-Ansprechraten zwischen den Gruppen zu vergleichen. Für den Norfolk TQOL-DN wurde eine Kovarianzmodell-Analyse mit dem Ausganswert als Kovariante angewendet, um die TQoL-Scores der Behandlungsgruppen zu vergleichen. Das Ansprechen auf die Behandlung im Monat 18 bezüglich des NIS-LL wurde unter Verwendung logistischer Regressionsmethoden modelliert als eine Funktion von Behandlung und anderen prognostischen Kovarianten, wie Geschlecht, Alter, Dauer der ATTR-PN-bezogenen Symptome und Ausgangs-NIS-LL-Score. Sekundäre Endpunkte wurden analysiert unter Verwendung einer Varianzanalyse (ANOVA) -Modells für wiederholte Messungen. Für alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte (außer NIS-LL) wurden auch Analysen innerhalb der Behandlungsgruppen ausgeführt mittels eines Ein-Stichproben-t-Tests, um festzustellen, ob die Änderung vom Ausgangswert signifikant unterschiedlich war von Null. Analyse der Sicherheit: Die Beurteilung der Sicherheit wurde mit ausgeführt und ist beschrieben für die Sicherheitspopulation (*Safety* Population). Diese Auswertung berücksichtigte aufgezeichnete AEs, klinische Laboruntersuchungen, vitale Zeichen, EKG- und echokardiographische Bewertungen, körperliche und Augenuntersuchungen sowie den Gebrauch von Begleitmedikation.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Für die Wirksamkeitsanalyse wurde eine Anzahl zusätzlicher Analysen ausgeführt, die im Statistischen Analyseplan (SAP) nicht vorher spezifiziert waren. Diese Analysen wurden durchgeführt für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	ein besseres Verständnis der Studienergebnisse.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 6
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 128 Patienten randomisiert, 65 Patienten zur Tafamidis-Gruppe und 63 Patienten zur Placebo-Gruppe b) 64 Patienten wurde Tafamidis und 61 Patienten wurde Placebo verabreicht (ITT Population); die geplante Behandlung von 18 Monaten vollendeten in der Tafamidis-Gruppe 47 Patienten und in der Placebo-Gruppe 44 Patienten c) In die Auswertung der Daten gelangten 45 Patienten mit Tafamidis-Behandlung und 42 Patienten mit Placebo-Behandlung
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt 7 Patienten (5,5%) führten die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nicht fort, 4 (6.2%) mit Tafamidis behandelte Patienten und 3 (4.8%) mit Placebo behandelte Patienten. 26 (20,3%) Patienten (13 in jeder Behandlungsgruppe) brachen die Studie aufgrund einer Lebertransplantation ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 16 Januar 2007 Letzter Patient vervollständigt: 26 Mai 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

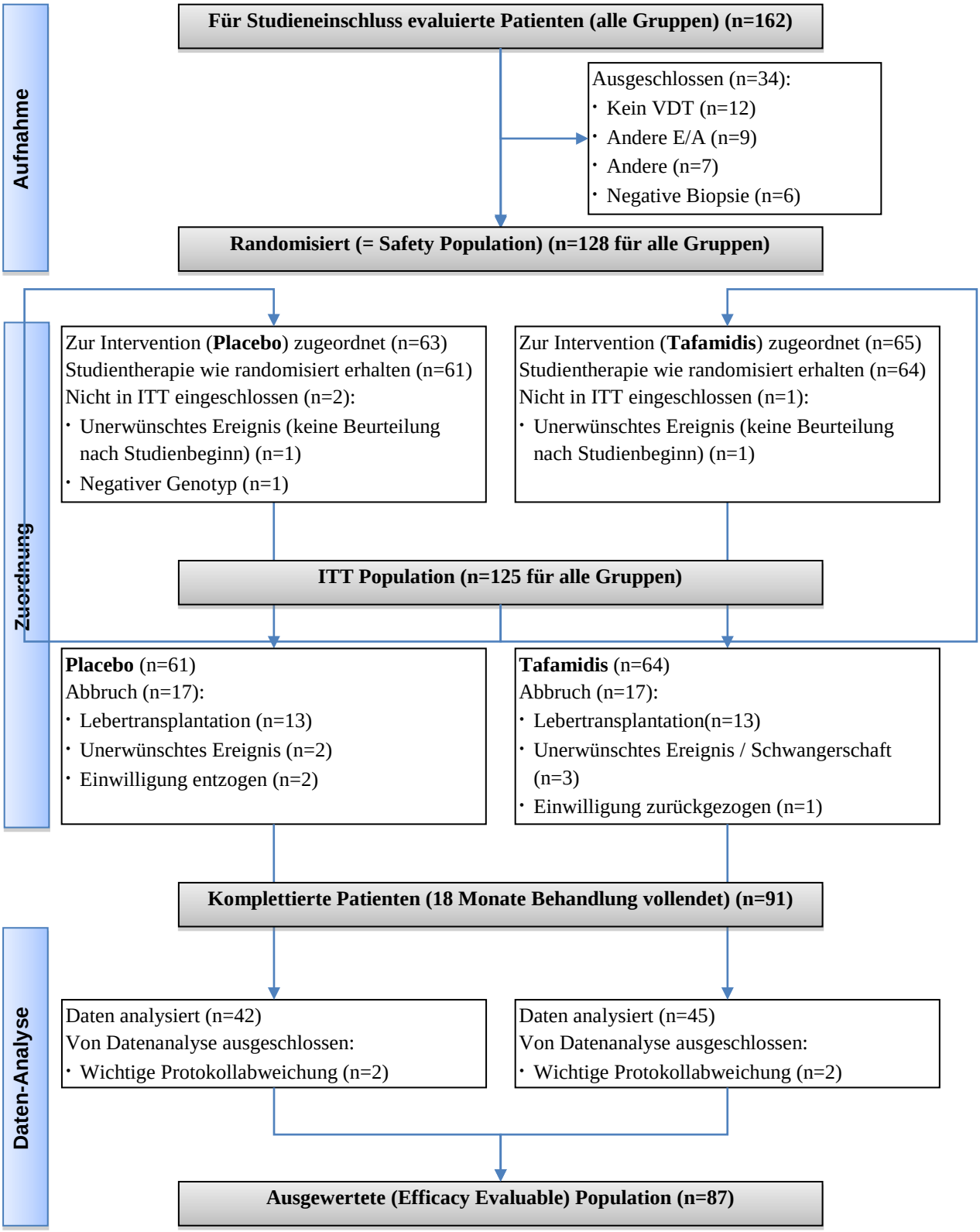

Abbildung 6: *Flow-Chart* der RCT Fx-005

VDT, *Vibrations-Detektions-Schwelle;* E/A, *Einschluss- undAusschluss-Kriterien,* ITT; *Intention to treat Population.*

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fx1A-201

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
3	Zielsetzungen	Bestimmung der TTR-Stabilisation, der Sicherheit und Erträglichkeit von Tafamidis-Meglumin und sein klinische Auswirkung auf Patienten mit einer Non-Val30Met-Amyloidose
-	**Methoden**	
4	Studiendesign	Offene (unverblindete), 12-monatige, multizentrische, internationale, einarmige Studie ohne Placebo oder aktiven Komparator; keine Referenztherapie wurde verwendet.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	**Ort:** 4 Studienzentren aus Deutschland, Frankreich, USA und Italien. **Zeit:** Erster Patienten-Besuch: 12.Juni 2008 Letzter Patienten-Besuch: 26. Januar 2010 **Intervention:** <u>Teil 1 (ersten 6 Wochen Dosisperiode):</u> Tafamidis-Meglumin 20 mg Weichkapsel einmal täglich (oral) <u>Teil 2 (ab Woche 6 für TTR-stabile Patienten):</u> Tafamidis-Meglumin 20 mg Weichkapsel einmal täglich (oral) TTR- Stabilisierung: Gemessen anhand eines Bluttests
6	Studienteilnehmer	
6a	*Kohortenstudie* (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) *Fallkontrollstudie* (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) *Querschnittsstudie* (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: - Männer und nicht schwangere Frauen (inklusive akzeptabler Verhütungsmethoden) im Alter von ≥18 bis 75 Jahre (inklusive). - Durch Biopsie dokumentiertes Amyloid - Dokumentation von einer der folgenden TTR-Mutationen: Ser77Tyr, Thr60Ala, Tyr114Cys, Leu58His, Glu89Gln, Ser77Phe, Thr49Ala, Ile107Val, Val30Ala, Gly47Ala, Gly47Glu, Leu55Arg, Lys70Asn, Ile84Thr, und Ile107Met. - Patienten mit peripherer und / oder autonomer Neuropathie und /oder Kardiomyopathie mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥50. - Patient ist Willens und in der Lage, die Studienmedikation und alle anderen Studienanforderungen einzuhalten. Ausschlusskriterien: - Chronische Verwendung (3-4 x /Monat) von nicht protokollkonformen NSAIDs. Folgende NSAIDs sind erlaubt: Azetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nimesulid, Piroxicam, and Sulindac. - Patienten mit primärer oder sekundärer Amyloidose. - TTR-Amyloidose mit Val30Met-Mutation - Schwangere oder stillende Frauen - Patienten mit vorheriger oder geplanter Lebertransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate nach Studieneinschluss - Patienten mit positiven Ergebnissen bezüglich HBsAg, HCV oder HIV - Patienten mit Nierenschwäche (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). - Patienten mit pathologischen Leberfunktionstests: ALT und / oder AST >2,ULN bedingt durch Leberfunktion oder aktiver Lebererkrankung - Patienten mit *New York Heart Association* (NYHA) *Functional Classification* ≥III. - Andere Ursachen sensomotorischer Neuropathie - Patient hatte zuvor keine Amyloid- bedingte kardiale-Erkrankungen - Begleiterkrankung, welche das Überleben auf weniger als 12 Monate reduziert - Patient erhielt ein Prüfpräparat oder nahm an einer anderen experimentellen Studie innerhalb der letzten 60 Tage vor Studienbeginn teil.
6b	*Kohortenstudie* (*Matching* (Paarbildung) und *Matching*kriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) *Fallkontrollstudie* (*Matching* (Paarbildung) und *Matching*kriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Primärer pharmakodynamischer Endpunkt: - TRR- Stabilisierung in der Woche 6 verglichen zum Ausgangswert (*baseline*) Sekundärer pharmakodynamischer Endpunkt: - TRR- Stabilisierung in den Monaten 6 und 12 verglichen zum Ausgangswert (*baseline*) Untersuchende Wirksamkeitsendpunkte: - TRR- Stabilisierung in der Woche 6 verglichen zum Ausgangswert (*baseline*) gemessen durch eine valide immunoturbidi-metrische Stabilisationsuntersuchung (ITTSA)
8	Datenquellen/Messmethoden	
9	*Bias*	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	21 Patienten. Die Fallzahl wurde festgelegt auf der zugrunde liegenden Patientenpopulation und einem 95%-Konfidenzintervall, um einen Punktschätzer für den prozentualen Anteil der Patienten mit einer TTR Stabilisation in Woche 6 zu definieren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Quantitative Variablen	Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten für folgende Maße: - *Neuropathy Impairment Score* (NIS) - *Neuropathy Impairment Score Lower Limb* (NIS-LL), - *Neuropathy Impairment Score – Upper Limb* (NIS-UL) und - Subskalen - Scores in den Monaten 6 und 12 - *Total quality of life* (TQoL) - Fünf Bereiche des *Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy* (Norfolk TQOL-DN) in den Monaten 6 und 12 - *Nerve conduction studies* (NCS) in den Monaten 6 and 12 - *Heart rate response to deep breathing* (HRDB) in den Monaten 6 und 12 - *NIS-LL+Σ6 Score* in den Monaten 6 und 12 - *Modified body mass index* (mBMI), BMI, und Albumin in den Monaten 6 and 12 - Lebensqualität und individuelle Bereiche des *SF-36* in den Monat 6 und 12 - Echokardiographische Parameter in den Monat 6 und 12 - TTR Level in den Wochen 2 und 6, in den Monat 3, 6, und 12 - *N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide* (NT-pro-BNP) und *troponin I* Level in den Wochen 2 und 6 und den Monaten 3,6 und 12 *Thyroid function tests* (TSH, T4, and free T4)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von *Confounding*	Teil 1: Das Verhältnis und das 95%-Konfidenzintervall für das Verhältnis der Patienten, welche in der Woche 6 eine TTR-Stabilisierung erreichten wurde berechnet. Teil 2: Das Verhältnis der TTR-Stabilisation und das 95%-Konfidenzintervall wurden für die Monate 6 und 12 berechnet. Untersuchende Wirksamkeitsendpunkte: Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausganswert mittels Einstichproben T-Test und dem Vorzeichen-Rang-Test. Alle Wirksamkeitsanalysen beruhen auf der ITT-Population.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	*Kohortenstudie* (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („*lost to follow-up*“) *Fallkontrollstudie* (Berücksichtigung des *Matchings* (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Auswertung) *Querschnittsstudie* (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (*Sampling strategy*) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	**Ergebnisse**	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	21
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 7
17	Weitere Auswertungen	Zusätzliche Analysen: Veränderung der monatlichen Rate für: TQoL, NIS, NIS-LL und ∑5 NCS
a: nach STROBE 2007.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

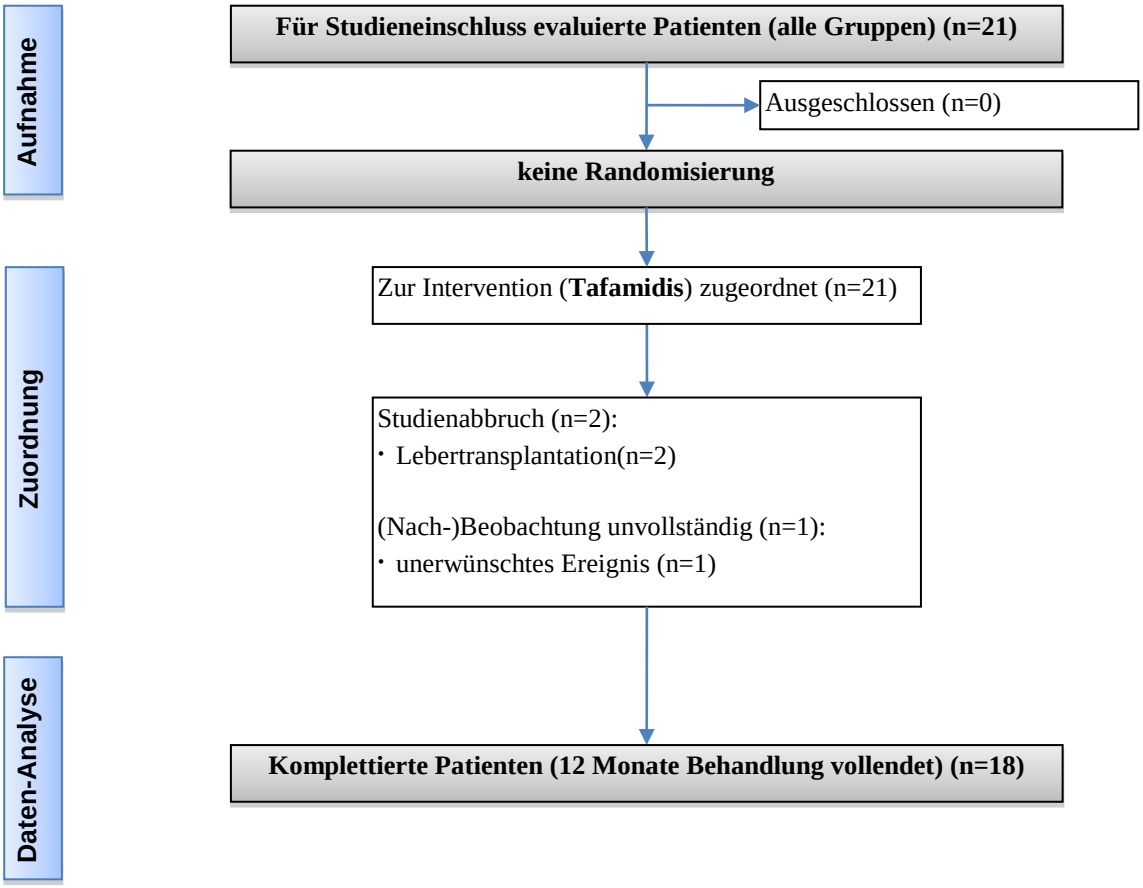

Abbildung 7: *Flow-Chart* der Studie Fx1A-201

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fx-006

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
3	Zielsetzungen	Eine unverblindete weiterführende Studie (von der Fx-005), die die langfristige Sicherheit und klinischen Endpunkte von Tafamidis bei Patienten mit einer TTR-Amyloidpolyneuropathie beurteilt
-	**Methoden**	
4	Studiendesign	Offene (unverblindete), multizentrische, 12-monatige, internationale, einarmige Erweiterungsstudie; Patienten, die zuvor in der Fx-005 Placebo erhielten, wechselten zu der Behandlung mit Tafamidis.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	**Ort:** 4 Studienzentren aus Deutschland, Frankreich, USA und Italien **Zeit:** Erster Patienten Besuch: 5. August 2008 Letzte Patienten Besuch: 28. Oktober 2010 **Intervention:** 20 mg Tafamidis (Weichkapsel) einmal am Tag
6	Studienteilnehmer	
6a	*Kohortenstudie* (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) *Fallkontrollstudie* (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) *Querschnittsstudie* (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: - Patienten, die die letzte Visite (Monat 18) der Studie Fx-005 beendet haben. - Weibliche Patienten mussten sich nach ihren Wechseljahren befinden, sterilisiert sein oder bereit sein 2 akzeptable Methoden der Geburtenkontrolle während der gesamten Studie zu verwenden. Männliche Patienten, die eine Frau im gebärfähigen Alter hatten, mussten bereit sein, 2 akzeptable Methoden zur Geburtskontrolle während der Studie zu verwenden. - Patienten waren laut Prüfarzt bereit und in der Lage, die Medikation und alle anderen Studien-Anforderungen zu befolgen. - Patienten waren damit einverstanden, nicht in einer anderen Studie teilzunehmen. Ausschlusskriterien: - Chronische Verwendung (3-4-mal /Monat) von nicht protokollkonformen NSAIDs. Folgende NSAIDs sind erlaubt: Azetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen, Nimesulid, Piroxicam, and Sulindac. - Schwangere oder stillende Frauen - Patienten mit Anormalen Leberfunktionstests: ALT und / oder AST >2,ULN bedingt durch Leberfunktion oder aktiver Lebererkrankung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	*Kohortenstudie* (*Matching* (Paarbildung) und *Matching*kriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) *Fallkontrollstudie* (*Matching* (Paarbildung) und *Matching*kriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Primäre Wirksamkeitsendpunkte: - Neuropathy Impairment Score Lower Limb (NIS-LL), - Neuropathy Impairment Score Lower Limb (NIS-LL) Response (*Responder* waren Patienten mit keiner Progression, also einer Veränderung des NIS-LL mit weniger als 2 Punkten) - Total quality of life (TQoL) - Σ7 NTs nds (*summated normal deviates from 7 nerve tests of primarily large fiber function*) - Σ3 NTSFs nds (*summated normal deviates from 3 nerve tests of small fiber function*) - NIS-LL + Σ7 und NIS-LL + Σ3 - mBMI (modifizierter Body Mass Index) - IENF (*Intraepidermal Nerve Fiber Density*) Pharmakodynamischer Endpunkt: - TRR-Stabilisation in den Monaten 6 und 12 Sicherheitsendpunkte: - Anzahl der Patienten, die während der Behandlung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse hatten - Anzahl der Patienten, die während der Behandlung unerwünschte Ereignisse (Grade >= 3) hatten - Anzahl der Patienten, die während der Behandlung echokardiologische Auffälligkeiten hatten - Anzahl der Patienten, die während der Behandlung Auffälligkeiten am EKG (Elektrokardiogramm) hatten - Anzahl der Patienten, die während der Behandlung Auffälligkeiten im 24h-EKG hatten - Anzahl der Patienten, die wegen klinischen oder Labor-bezogenen unerwünschten Ereignissen die Studie abgebrochen haben
8	Datenquellen/Messmethoden	- TRR-Stabilisation in den Monaten 6 und 12 gemessen durch eine valide immunoturbidimetrische Stabilisationsuntersuchung
9	*Bias*	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Alle geeigneten Patienten, die die Studie Fx-005 beendet haben. 86 wurden eingeschlossen, 85 erhielten Tafamidis, 77 beendeten regulär die Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Quantitative Variablen	Siehe Punkt 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von *Confounding*	Wirksamkeit: Folgende Hypothesen wurden getestet: Nachhaltigkeit der 30-monatigen Behandlung (Fx-005 und Fx-006): Überlegenheit des Behandlungseffekt bei Patienten, die Tafamidis 12 Monate erhalten haben (Placebo-Tafamidis-Gruppe) Untersuchung des *early-start treatment effect* Daten von der Fx-005 und Fx-006 wurden mit einer Mixed-Modell-Varianzanalyse analysiert, um die Nachhaltigkeit und Überlegenheit von Tafamidis zu bewerten. Die Veränderung vom Ausgangswert der Fx-005 zum Endpunkt der Studie Fx-006 in den einzelnen Behandlungssequenzen wurde mittels t-Test oder Wilcoxon-Rangsummen-Test beurteilt, um den *early-start treatment effect* zu untersuchen. Das Verhältnis von Patienten mit NIS-LL-Response und das 95%-Konfidenzintervall wurden in den einzelnen Behandlungssequenzen und den einzelnen Visiten zusammengefasst. Pharmakokinetik: Tafamidis-Plasma-Konzentrationsdaten wurde für Patienten, für die Behandlungssequenzen und für die einzelnen Visiten gelistet. Pharmakodynamik: TTR-Stabilisation wurde gemessen in Woche 6, Monat 6 und 12. Das Verhältnis der Patienten, die TTR-Stabilisation und das 95%-Konfidenzintervall erreichten, wurden für jeden Zeitpunkt zusammengefasst. Sicherheit: Anzahl der unerwünschten Ereignisse, Ergebnisse der Laboruntersuchungen, der Vitalwerte, des Elektrokardiogramm (inklusive des Holter-Monitoring), des Echokardiogramms, einer körperlichen (inklusive Augen) Untersuchung und der Gebrauch von Begleitmedikamente
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	14 Patienten wurden in der *Intention to treat* Population nicht berücksichtigt, da sie eine Unterbrechung von mehr als 2 Monaten zwischen den Studien Fx-005 und Fx-006 hatten.
12d	*Kohortenstudie* (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“)) *Fallkontrollstudie* (Berücksichtigung des *Matchings* (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (*Sampling strategy*) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	**Ergebnisse**	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Behandlung erhalten: n=85 In Analyse eingegangen: n=71
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 8
17	Weitere Auswertungen	Zusätzliche Analysen: Veränderung der monatlichen Rate für: TQoL, NIS, NIS-LL und ∑5 NCS
a: nach STROBE 2007.		

*Die *treatment interruption population* besteht aus Patienten, die die Studienmedikament mindestens einmal erhalten haben, aber mehr als 2 Monate Unterbrechung des Medikaments zwischen Studie Fx-005 und Fx-006.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

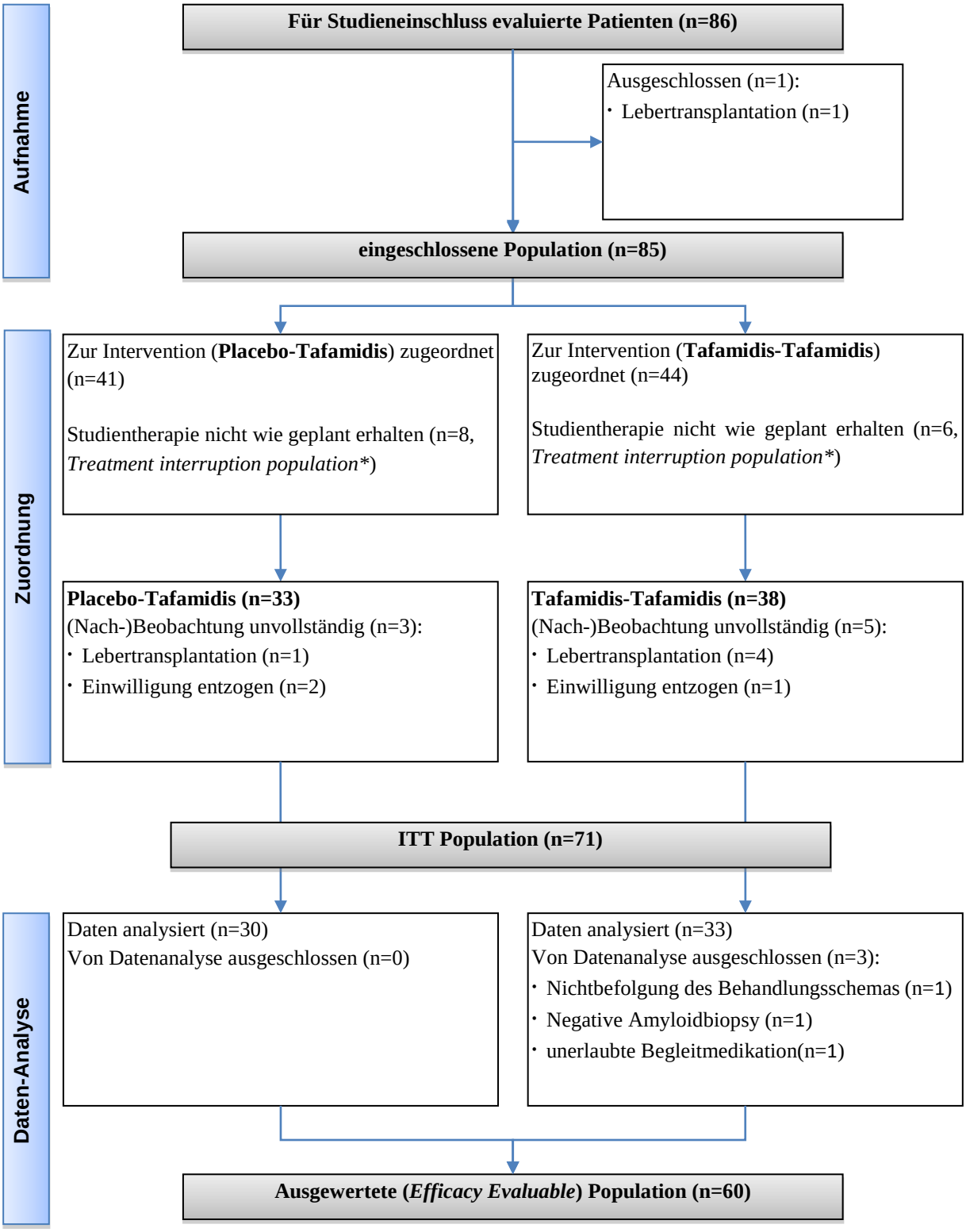

Abbildung 8: *Flow-Chart* der Studie Fx-006

*Die *Treatment interruption population* besteht aus Patienten, die die Studienmedikation mindestend einmal erhalten haben, aber mehr als 2 Monate Unterbrechung zwischen Studie Fx-005 und Fx-006 hatten.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fx-005

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: Fx-005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll Studie Fx-005	PROT
Studienbericht Fx-005	CSR

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht-randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (PROT; CSR)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht-randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht-randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Durch die identischen Tabletten (Tafamidis / Placebo) wurde die Verblindung gewährleistet (PROT; CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die identischen Tabletten nicht zu identfizieren war

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: Neurologische Einschränkungen (NIS-LL)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☐ **ja**

☒ **nein**

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

für die familiäre Amyloidpolyneuropathie ist der Endpunkt nicht validiert (sondern für die diabetischer Neuropathie)

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet

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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
für die familiäre Amyloidpolyneuropathie ist der Endpunkt nicht validiert (sondern für die diabetischer Neuropathie)

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ernäherungszustand (mBMI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet

   ---

   ---

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

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden gemeinsam bewerten, da allen gewählten Operationalisierungen die gleiche standardisierte Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung zugrunde liegt.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet

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

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fx1A-201

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: Fx1A-201

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Fx1A-201	CSR

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht-randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Auf Grund des Studiendesigns (offene, einarmige Studie ohne Placebo oder aktiven Komparator; keine Referenztherapie wurde verwendet; CSR)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht-randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
einarmiges Studiendesign (CSR)

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht-randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☒ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
einarmiges Studiendesign (CSR)

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Offene Studie (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
keine Einstufung nötig, da keine randomisierte Studie

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: Neurologische Einschränkungen (NIS-LL)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Offenes Studiendesign

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
keine Einstufung nötig, da keine randomisierte Studie

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Offenes Studiendesign

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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
keine Einstufung nötig, da keine randomisierte Studie

Endpunkt: Veränderung des mBMI

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Offenes Studiendesign

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
keine Einstufung nötig, da keine randomisierte Studie

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden gemeinsam bewerten, da allen gewählten Operationalisierungen die gleiche standardisierte Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung zugrunde liegt.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
Offenes Studiendesign

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

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fx-006

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: Fx-006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Fx-006	CSR

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht-randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Auf Grund des Studiendesigns (offene, einarmige Studie ohne Placebo oder aktiven Komparator; keine Referenztherapie wurde verwendet; CSR)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht-randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht-randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☒ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Offene Studie

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

der Endpunkt „Neurophysiologische Funktionen der kurzen Nervenfasern (∑3 NTs)“ wurde berichtet, aber nicht im Studienprotokoll definiert

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
keine Einstufung nötig, da keine randomisierte Studie

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: Neurologische Einschränkungen (NIS-LL)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Offenes Studiendesign

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
für die familiäre Amyloidpolyneuropathie ist der Endpunkt nicht

validiert (sondern für die diabetischer Neuropathie)

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (TQoL)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Offenes Studiendesign

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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
für die familiäre Amyloidpolyneuropathie ist der Endpunkt nicht validiert (sondern für die diabetischer Neuropathie)

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ernäherungszustand (mBMI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Offenes Studiendesign

   ---

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

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden gemeinsam bewerten, da allen gewählten Operationalisierungen die gleiche standardisierte Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung zugrunde liegt.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
Offenes Studiendesign

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

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: