Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vutrisiran (Amvuttra®)

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

Modul 4 B

Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 36
4.2.1 Fragestellung ... 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 93
4.3.1.3.1 Endpunkte – HELIOS-B ... 93

4.3.1.3.1.1 Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen 97
4.3.1.3.1.2 Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz 109
4.3.1.3.1.3 Veränderung der Mobilität gemessen anhand des 6MWT 113
4.3.1.3.1.4 Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse 118
4.3.1.3.1.5 Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums 122
4.3.1.3.1.6 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS 126
4.3.1.3.1.7 Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I 131
4.3.1.3.1.8 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS 138
4.3.1.3.1.9 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN 145
4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse 150
4.3.1.3.1.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 156
4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten 161
4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse 165
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 170
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 172
4.3.2 Weitere Unterlagen 172
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 172
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 172
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 173
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 173
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 173
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 176
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 176
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 176
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 176
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 177
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 178
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 178
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 179
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 179
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 179
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 179
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 180
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 180
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 181
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 181

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 181
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 182
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 182
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 182
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 200
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 202
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 202
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 202
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 202
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 202
4.6 Referenzliste 204
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 214
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 218
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 220
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 221
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 225
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 246

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien 16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie HELIOS-B .. 17
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-B 21
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-B: Gesamtraten und Ereignisse auf Ebene von SOC und PT, sowie UE von speziellem Interesse 29
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien 39
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie HELIOS-B .. 49
Tabelle 4-7: Bildung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes und der Subdomänen 61
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-B: Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-B: Krankengeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-B: Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-20: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen 97

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-22: Ergebnisse des kombinierten primären Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 101
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des kombinierten primären Endpunkts unter Ausschluss von Herztransplantationen und LVAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 103
Tabelle 4-24: Ergebnisse der Einzelkomponente „Gesamtmortalität“ aus der Komponentenanalyse des kombinierten primären Endpunkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 104
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Einzelkomponente „Wiederkehrende kardiovaskulären Ereignisse“ aus der Komponentenanalyse des kombinierten primären Endpunkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 105
Tabelle 4-26: Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität (bis 42 Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 106
Tabelle 4-27: Operationalisierung der Gesamthospitalisierung 109
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 111
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Veränderung des 6MWT 113
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der Leistungsfähigkeit in Metern gemessen anhand des 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 115
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Veränderung der NYHA-Klasse 118
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung der NYHA-Klasse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der NYHA-Klasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 120
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums 122
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 124
Tabelle 4-39: Operationalisierung der Veränderung der EQ-5D-VAS 126
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 128
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I 131
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 133
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung der Serumkonzentration des Troponin I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 135
Tabelle 4-46: Operationalisierung der Veränderung des KCCQ-OSS 138
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des KCCQ-OSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung des KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 140
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 143
Tabelle 4-50: Operationalisierung der Veränderung des Norfolk-QoL-DN 145
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung des Norfolk-QoL-DN in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 147
Tabelle 4-53: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse (UE) 150
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 152
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE auf Ebene von SOC und PT die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 153
Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwere UE auf Ebene von SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) 154
Tabelle 4-58: Operationalisierung der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) 156
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-60: Ergebnisse für SUE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) ... 158
Tabelle 4-61: Ergebnisse für SUE auf Ebene von SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) ... 158
Tabelle 4-62: Operationalisierung der UE, die zum Therapieabbruch führten ... 161
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 161
Tabelle 4-64: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162
Tabelle 4-65: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene von SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B) ... 162
Tabelle 4-66: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) ... 165
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UESI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 166
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 167
Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 171
Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 171
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 173
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 174
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 174
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 175
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 175
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 177
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 178
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 178
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 178
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 180
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 181
Tabelle 4-82: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-B ... 186

Tabelle 4-83: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-B: Gesamtraten und Ereignisse auf Ebene von SOC und PT, sowie UE von speziellem Interesse 195

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 201

Tabelle 4-85: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in EMBASE 215

Tabelle 4-86: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in MEDLINE 216

Tabelle 4-87: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in Cochrane 217

Tabelle 4-88: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in *clinicaltrials.gov* 218

Tabelle 4-89: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) 219

Tabelle 4-90: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP) 219

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HELIOS-B 226

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HELIOS-B 247

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisiert kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran 74
Abbildung 4-2: Kumulative Ereignisrate für die Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse (Gesamtpopulation) 102
Abbildung 4-3: Kumulative Ereignisrate für die Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse (Vutrisiran-Monotherapie) 102
Abbildung 4-4: Kumulative Inzidenzrate der Gesamtmortalität bis 42 Monate (Gesamtpopulation) 107
Abbildung 4-5: Kumulative Inzidenzrate der Gesamtmortalität bis 42 Monate (Vutrisiran-Monotherapie) 107
Abbildung 4-6: Liniendiagramm der Veränderung des 6MWT (Gesamtpopulation) 116
Abbildung 4-7: Liniendiagramm der Veränderung des 6MWT (Vutrisiran-Monotherapie) . 116
Abbildung 4-8: Liniendiagramm der Veränderung der EQ-5D-VAS (Gesamtpopulation) ... 128
Abbildung 4-9: Liniendiagramm der Veränderung der EQ-5D-VAS (Vutrisiran-Monotherapie) 129
Abbildung 4-10: Liniendiagramm der Veränderung des NT-proBNP (Gesamtpopulation) .. 134
Abbildung 4-11: Liniendiagramm der Veränderung des NT-proBNP (Vutrisiran-Monotherapie) 134
Abbildung 4-12: Liniendiagramm der Veränderung des Troponin I (Gesamtpopulation) 136
Abbildung 4-13: Liniendiagramm der Veränderung des Troponin I (Vutrisiran-Monotherapie) 136
Abbildung 4-14: Liniendiagramm der Veränderung des KCCQ-OSS (Gesamtpopulation) .. 141
Abbildung 4-15: Liniendiagramm der Veränderung des KCCQ-OSS (Vutrisiran-Monotherapie) 141
Abbildung 4-16: Forest Plot der Veränderung der KCCQ-Domänen (Gesamtpopulation) ... 142
Abbildung 4-17: Forest Plot der Veränderung der KCCQ-Domänen (Vutrisiran-Monotherapie) 142
Abbildung 4-18: Liniendiagramm der Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts (Gesamtpopulation) 148
Abbildung 4-19: Liniendiagramm der Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts (Vutrisiran-Monotherapie) 148
Abbildung 4-20: Darstellung des Patientenflusses der Studie HELIOS-B gemäß CONSORT (*Database Lock* vom 14.06.2024) 245

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest (*6-Minute Walk Test*)
ADA	*Antidrug Antibodies*
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
CEC	*Clinical Events Committee*
CMH	*Cochran-Mantel-Haenszel*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DB-Phase	Doppelblinde Studienphase
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EQ-5D-VAS	*European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale*
ESC	*European Society of Cardiology*
EU	Europäische Union
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FAS	*Full Analysis Set*
FDA	*U.S. Food and Drug Agency*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFCR	Geometrisches Änderungsverhältnis (*Geometric Fold Change Ratio*)
GMFC	Geometrischer Änderungsfaktor (*Geometric Mean Fold Change*)
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-CM	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

hATTR-PN	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
HLGT	*High Level Group Term* nach MedDRA
HR	*Hazard Ratio*
ICF	*Informed Consent Form*
INR	*International Normalized Ratio*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	*Interactive Response Technology*
ITT	*Intention-to treat*
KCCQ	*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*
KCCQ-OSS	Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*
KI	Konfidenzintervall
KPS	*Karnofsky Performance Status*
L	Liter
LS	Methode der kleinsten Quadrate (*Least Squares*)
LVAD	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*)
m	Meter
MAR	*Missing at Random*
max	Maximum
mBMI	*modified Body Mass Index*
MCMC	*Markov Chain Monte Carlo*
MDI	*Major Depression Inventory*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
min	Minimum
mL	Milliliter
MMRM	*Mixed-effects Model for Repeated Measures*
mono-FAS	Vutrisiran-Monotherapiepopulation FAS
mono-SAF	Vutrisiran-Monotherapiepopulation SAF
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert

N	Zahl der Patienten in der Analysepopulation
n	Zahl der Patienten mit Ereignis
NAC	*National Amyloidosis Centre*
ng	Nanogramm
Norfolk-QoL-DN	*Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	*New York Heart Association*
OLE	Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*)
PND	*Polyneuropathy Disability*
PT	*Preferred Term* nach MedDRA
q3m	alle drei Monate
RCT	*Randomized Controlled Trial*
REML	*Restricted Maximum Likelihood*
RNAi	RNA-Interferenz
RRR	Relatives Ratenverhältnis (*Relative Rate Ratio*)
SAF	*Safety Analysis Set*
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
SEM	Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	*Sodium-glucose cotransporter 2*
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTE	*Time-to-Event*
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*)
USM	*Urgent Safety Measures*
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	*World Health Organization*
WHO ICTRP	*WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
wtATTR-Amyloidose	Wildtyp-ATTR-Amyloidose
wtATTR-CM	Wildtyp-ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Vutrisiran (Amvuttra®) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) und zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) [1].

Das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Vutrisiran (Amvuttra®) lautet gemäß Zulassung: „Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet“. Bei Vutrisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) für die Erstbewertung im Jahr 2022/2023 angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Die Zulassung für Vutrisiran im genannten Anwendungsgebiet wurde am 05.06.2025 durch die Europäische Kommission erteilt. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde dabei bestätigt [2]. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

> *Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Vutrisiran bei der Behandlung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM bei erwachsenen Patienten im Vergleich zur zVT Tafamidis auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten, die in randomisiert kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) erhoben wurden?*

Datenquellen

Um sicherzustellen, dass die Bewertung anhand eines umfassenden Studienpools erfolgt, wurden eine systematische Literaturrecherche und eine Studienregisterrecherche durchgeführt. Dabei konnten keine Studien identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers ermöglichen. Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wird im hier vorliegenden Dossier daher als bestverfügbare Evidenz die pivotale Phase-3-Studie HELIOS-B ergänzend beschrieben, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit einer ATTR-CM untersucht wurden [3].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose oder wtATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie	A1: Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet von Vutrisiran entsprechend
Intervention	E2: Therapie mit Vutrisiran gemäß Zulassung	A2: Keine Therapie mit Vutrisiran bzw. Therapie mit Vutrisiran nicht gemäß Zulassung
Vergleichstherapie	E3: Therapie mit Tafamidis gemäß Zulassung	A3: Vergleichstherapie nicht wie definiert oder Anwendung nicht gemäß Zulassung
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können
Studientyp	E5: Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	A5: Studien, die nicht randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden
Studiendauer	E6: Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6: Studiendauer < 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Volltextpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7: Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract, Short Survey, Case Report, unsystematische Übersichtsarbeit); Publikation nicht in deutscher oder englischer Sprache; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); wtATTR-Amyloidose: Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose		

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage durchgeführt. Dementsprechend wird in einem ersten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und in einem zweiten Schritt auf Endpunktebene für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt im Anwendungsgebiet ATTR-CM keine Studie für einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung vor. Ungeachtet dessen wird die pivotale Studie HELIOS-B zur Beschreibung des medizinischen Nutzens von Vutrisiran zur Behandlung der ATTR-CM im vorliegenden Dossier als bestverfügbare Evidenz ergänzend beschrieben.

Es werden hierzu die folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Studie HELIOS-B dargestellt:

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie HELIOS-B

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-B
Mortalität	• Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen o Gesamtmortalität (bis 42 Monate)
Morbidität	• Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz • Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT • Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse • Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums • Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS • Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und des Troponin I
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von speziellem Interesse (UESI)

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale*; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Vutrisiran (Amvuttra®) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

(hATTR-PN) und zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) [1].

Das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Vutrisiran lautet: „Vutrisiran (Amvuttra®) ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ [1].

Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) ist eine seltene, rasch fortschreitende und tödlich verlaufende multisystemische Erkrankung. Sie wird durch die Ablagerung von krankheitsverursachenden Amyloidfibrillen aus fehlgefaltetem Transthyretin (TTR)-Protein in einer Vielzahl von Geweben und Organen verursacht. Der Krankheitsprozess kann entweder erblich oder altersbedingt sein. Die hereditäre ATTR-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) geht auf eine pathogene Mutation des *TTR*-Gens zurück, während bei der altersbedingten Wildtyp-ATTR-Amyloidose (wtATTR-Amyloidose) pathogene TTR-Amyloidfibrillen gebildet werden, ohne dass eine entsprechende Mutation im *TTR*-Gen vorliegt [4-7]. Aufgrund ihres multisystemischen Charakters ist die ATTR-Amyloidose durch ein heterogenes Krankheitsbild mit entsprechend vielfältigen Symptomen gekennzeichnet. Die Erkrankung beeinträchtigt nicht nur das alltägliche Leben der Betroffenen in erheblichem Maß, sondern führt zu fortschreitenden Symptomen und irreversiblen Organschäden und verläuft innerhalb weniger Jahre tödlich [8-12].

Die Kardiomyopathie ist eine häufige und schwerwiegende Manifestation der ATTR-Amyloidose. Hier lagern sich die TTR-Amyloidfibrillen zwischen den Herzmuskelzellen ab, wodurch das Herzmuskelgewebe zunehmend steifer wird und die normale physiologische Pumpleistung des Herzens immer weiter zurückgeht. Betroffen sind auch die elektrische Signalübertragung im Herzen, die Versorgung der Herzgefäße mit Blut sowie die autonomen Nerven, die an der Regulation des Herzrhythmus beteiligt sind [13]. Diese Manifestation der ATTR-Amyloidose mit kardialer Beteiligung wird als ATTR-CM bezeichnet.

Das klinische Spektrum der ATTR-CM ist weit und reicht von asymptomatischen Verläufen über das Auftreten von Schwindel und Synkopen bis hin zur Entwicklung einer restriktiven Kardiomyopathie und zur progressiven terminalen Herzinsuffizienz. Initial zeigen sich unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsverlust, Ödembildung und Belastungsdyspnoe. Bereits diese frühen Symptome stellen eine hohe Krankheitslast für die Patienten dar und ihre Schwere nimmt im Verlauf der Erkrankung zu [14]. Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [15-17]. Insgesamt stellt eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose eine schwerwiegende Krankheitsmanifestation dar, charakterisiert durch den fortschreitenden Verlust der Herzfunktion und einem vorzeitigen Tod [18, 19]. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose zwischen 2,1 und 5,8 Jahren [17, 20-23].

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen

verursachen, ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose, sondern auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung dieser aggressiv progredient und rasch tödlich verlaufenden Erkrankung angezeigt [4, 5, 23-27]. Eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ist essenziell, um die weitere Ablagerung von toxischem TTR so früh wie möglich zu verhindern [28, 29]. Da die genauen Mechanismen der Fehlfaltung und Ablagerung als Amyloidfibrillen unbekannt sind, besteht insbesondere ein hoher Bedarf an einer Therapie, die die Bildung des toxischen TTR frühzeitig unterbindet, die unterschiedlichen Erscheinungsformen der ATTR-Amyloidose behandelt und ihre verheerenden Auswirkungen begrenzt [14, 30, 31]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist es, die Schädigung des Herzens und weiterer Gewebe und Organe zu begrenzen, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten sowie das Mortalitätsrisiko zu reduzieren [32-34].

Bisher waren die TTR-Stabilisatoren Tafamidis und seit kurzem auch Acoramidis die einzigen Therapieoptionen für Patienten, die an einer ATTR-CM leiden. Beide Arzneimittel binden an die Thyroxinbindungsstellen des TTR und stabilisieren so die TTR-Tetramere [35, 36]. Dieser Wirkmechanismus verhindert also nicht die TTR-Proteinbiosynthese, die den pathologischen Prozess der ATTR-CM antreibt, sondern zielt stattdessen auf einen singulären Punkt in der Krankheitsentstehung ab, die der TTR-Produktion nachgeschaltet ist. Daher adressieren die TTR-Stabilisatoren auch nicht die weiteren Mechanismen, die zur Pathogenese der ATTR-CM beitragen können, wie beispielsweise das direkte Ausscheiden von TTR-Monomeren in einem toxischen amyloidogenen Zustand aus der Leber in den systemischen Kreislauf oder die Amyloidaggregation von nativem TTR an bereits vorhandene Fibrillen [37-40]. So weisen Patienten, die Tafamidis bzw. Acoramidis erhalten, weiterhin eine Übersterblichkeit auf und ihre Erkrankung schreitet stetig fort, was sich im langfristigen Verlauf der Behandlung in einer zunehmenden Verschlechterung der funktionellen Leistungsfähigkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der zunehmenden kardialen Schädigung äußert [41-50].

Vutrisiran ist die erste für Patienten mit einer ATTR-CM zugelassene Therapie, die mittels RNA-Interferenz (RNAi) die Bildung von TTR hemmt und damit deutlich früher in den Krankheitsverlauf eingreift als Tafamidis und Acoramidis. Unter Vutrisiran kommt es zu einem schnellen und anhaltenden Knockdown von toxischem TTR. So konnte in der Studie HELIOS-B bei Patienten mit einer ATTR-CM unter Vutrisiran eine mediane Reduktion der TTR-Talspiegel von 87 % zu Monat 30 gegenüber Baseline erzielt werden [3, 51, 52]. Damit adressiert Vutrisiran die grundlegende Ursache der Erkrankung, ein in der ATTR-CM gänzlich neuer Therapieansatz [1, 3]. Die Wirksamkeit von Vutrisiran wurde bereits eindrucksvoll bei der Behandlung der polyneuropathischen Manifestation der ATTR-Amyloidose demonstriert [51].

Die Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurde am 05.06.2025 durch die Europäische Kommission erteilt [2]. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde mit der Zulassung bestätigt. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt.

Im Rahmen der Recherche nach randomisiert kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran im Anwendungsgebiet

ATTR-CM wurden keine Studien identifiziert, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers ermöglichen. Darüber hinaus bestehen bedeutsame Unterschiede zwischen der pivotalen Studie HELIOS-B für Vutrisiran und der sechs Jahre früher initiierten pivotalen Studie ATTR-ACT für Tafamidis, so dass auch ein indirekter Studienvergleich nicht möglich ist. Dabei entsprechen die in HELIOS-B eingeschlossenen Patienten in Bezug auf eine frühzeitigere Diagnose und dem Einsatz von Hintergrundtherapien einer heutigen Patientenpopulation, wie sie auch in der klinischen Praxis gesehen wird [43]. Daher wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Wirksamkeit (Tabelle 4-3) und Sicherheit (Tabelle 4-4) von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo anhand der pivotalen Phase-3-Studie HELIOS-B als bestverfügbare klinische Evidenz zum medizinischen Nutzen dargestellt [3]. In dieser Studie wurden Patienten mit einer ATTR-CM auf die Behandlungsarme Vutrisiran oder Placebo randomisiert. Zusätzlich konnten Patienten beider Studienarme eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhalten, wenn sie bereits zu Studienbeginn stabil auf diese Medikation eingestellt waren. Dies entspricht einem Anteil von ca. 40 % der Gesamtpopulation. In Anbetracht dessen, dass Tafamidis zu Studienbeginn nicht in allen Ländern verfügbar war, steht dieses Design der Studie HELIOS-B in Einklang mit ethischen Erwägungsgründen und erlaubte eine Behandlung der Patienten im Placeboarm mit der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren besten Standardtherapie. Als prädefinierte Fragestellung dieser Studie wurde die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation untersucht. Die Monotherapiepopulation umfasst dabei alle Patienten der Gesamtpopulation, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden.

Wirksamkeit

Die nachfolgende Tabelle 4-3 fasst die Ergebnisse der Studie HELIOS-B für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen. In HELIOS-B, der bis heute größten abgeschlossenen Phase-3-Studie im Anwendungsgebiet, wurden dabei alle insgesamt zehn prädefinierten primären und sekundären Endpunkte erreicht, konnten also eine statistische Signifikanz sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation belegen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-B

Studie HELIOS-B	**Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[a]** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert**	
	Gesamtpopulation (N = 654)	**Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)**
Mortalität		
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Primäranalyse)	HR: 0,718 [0,555; 0,929] p-Wert: 0,0118	HR: 0,672 [0,487; 0,929] p-Wert: 0,0162
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Herztransplantationen und LVAD)	HR: 0,716 [0,553; 0,928] p-Wert: 0,0115	HR: 0,675 [0,488; 0,933] p-Wert: 0,0174
Gesamtmortalität (bis 42 Monate)	HR: 0,645 [0,463; 0,898] p-Wert: 0,0098	HR: 0,655 [0,440; 0,973] p-Wert: 0,0454
Morbidität		
Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz	RRR: 0,787 [0,679; 0,911] p-Wert: 0,0014	RRR: 0,700 [0,578; 0,847] p-Wert: 0,0003
Veränderung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT[b]	LS *Mean Difference*: 26,46 [13,38; 39,55] p-Wert: < 0,0001	LS *Mean Difference*: 32,09 [14,03; 50,15] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse[c]	Adjustierte Differenz in %: 8,7 [1,3; 16,1] p-Wert: 0,0217	Adjustierte Differenz in %: 12,5 [2,7; 22,2] p-Wert: 0,0121
Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums[c]	Adjustierte Differenz in %: 16,1 [8,1; 24,2] p-Wert: < 0,0001	Adjustierte Differenz in %: 14,8 [3,7; 26,0] p-Wert: 0,0112
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-VAS[d]	LS *Mean Difference*: 4,50 [1,7; 7,4] p-Wert: 0,0020	LS *Mean Difference*: 7,3 [3,2; 11,4] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP[e]	GFCR: 0,68 [0,61; 0,76] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,57 [0,49; 0,66] p-Wert: < 0,0001
Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des Troponin I[e]	GFCR: 0,68 [0,62; 0,75] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,55 [0,48; 0,63] p-Wert: < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS[f]	LS *Mean Difference*: 5,80 [2,40; 9,20] p-Wert: 0,0008	LS *Mean Difference*: 8,69 [3,98; 13,40] p-Wert: 0,0003

Studie HELIOS-B	Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[a] Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
	Gesamtpopulation (N = 654)	**Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)**
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Norfolk-QoL-DN[g]	LS *Mean Difference*: -5,3 [-8,1; -2,6] p-Wert: 0,0001	LS *Mean Difference*: -7,5 [-11,4; -3,7] p-Wert: 0,0001

a: Der Behandlungseffekt für kontinuierliche Analysen wird durch die LS *Mean Difference* bzw. das GFCR zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Der Behandlungseffekt für Zähldaten wird durch das relative Ratenverhältnis (RRR) unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Der Behandlungseffekt für *Time-to-event*-Analysen wird durch das *Hazard Ratio* (HR) unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Der Behandlungseffekt für binäre Analysen wird durch die adjustiere Differenz unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.

b: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung der Symptomschwere dar.

c: Dargestellt als Anteil der Patienten mit einer Stabilisierung / Verbesserung.

d: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes dar.

e: NT-proBNP und Troponin I-Werte < 1 (GMFC) stellen eine Verbesserung des Ausmaßes der Herzschädigung dar.

f: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

g: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

6MWT: 6-Minuten Gehtest; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale;* GFCR: *Geometric Fold Change Ratio*; GMFC: *Geometric Mean Fold Change*; HR: *Hazard Ratio*; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; RRR: Relatives Ratenverhältnis (*Rate Ratio*)

Mortalität

Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

Die Gesamtmortalität ist aufgrund ihrer eindeutigen und objektiven Bestimmbarkeit als harter Endpunkt zu bewerten und aufgrund der unbestreitbaren Bedeutung für die Patienten patientenrelevant. Die durch den Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt ein herausragendes Therapieziel in der Indikation der ATTR-CM dar [53]. Bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose und symptomatischer Herzinsuffizienz schreitet die Kardiomyopathie schnell voran und führt zu einem vorzeitigen Tod [10, 54, 55]. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose bei lediglich 2,1 bis 5,8 Jahren [17, 20-23].

Deshalb ist es bei der Behandlung der ATTR-CM von essenziellem Interesse, das Sterberisiko der Patienten zu senken.

In der Studie HELIOS-B wurde die Mortalität im Rahmen des primären, kombinierten Endpunkts sowie des sekundären Endpunkts Gesamtmortalität untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie HELIOS-B stellt einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen dar. Die Gesamtmortalität wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der im jeweiligen Studienarm gegebenen Medikation bis zum Tod durch jegliche Ursache. Für die Primäranalyse des kombinierten Endpunkts zu Monat 33–36 als auch für die Analyse der Gesamtmortalität nach 42 Monaten wurden Patienten, die eine Herztransplantation oder ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*, LVAD) erhielten, zu den Todesfällen gezählt.

Die Behandlung mit Vutrisiran führte zu einer signifikanten Verringerung des Mortalitäts-risikos und des Risikos für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Behandlung mit Placebo um 28 % in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,718 [0,555; 0,929]; p = 0,0118) und um sogar 33 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,672 [0,487; 0,929]; p = 0,0162). Dabei separieren sich die Kaplan-Meier-Kurven, die die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder bis zum Tod (Gesamtmortalität) darstellen, bereits etwa sechs Monate nach Behandlungsbeginn, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation [56]. Diese Ereignisdaten stehen auch vor dem Hintergrund, dass die Studienpopulation in HELIOS-B repräsentativ für heutige Patienten ist: Im Vergleich zu anderen abgeschlossenen Studien im Anwendungsgebiet befinden sich die Patienten in HELIOS-B im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium und wurden umfangreich mit Hintergrundtherapien versorgt.

Ähnlich weist Vutrisiran auch in der Sensitivitätsanalyse, bei der eine Herztransplantation oder das Einsetzen eines LVAD nicht als Ereignisse gezählt wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo auf, sowohl in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,716 [0,553; 0,928]; p = 0,0115) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,675 [0,488; 0,933]; p = 0,0174). Diese prädefinierte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Kontext der Nutzenbewertung übliche Definition der Gesamtmortalität, da hierbei nur tatsächlich verstorbene Patienten als Todesfälle erfasst werden. Die übereinstimmenden Beobachtungen der Primäranalyse und der Sensitivitätsanalyse belegen die Robustheit der vorteilhaften Ergebnisse von Vutrisiran.

Die Untersuchung der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt erfolgte während der randomisiert-kontrollierten Studienphase sowie bis zu sechs Monate der OLE und damit für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 42 Monaten. Die Nachbeobachtung der Patienten für bis zu sechs Monate nach dem Crossover in die OLE ermöglicht eine genauere Schätzung des Behandlungsunterschieds und eine höhere statistische Power. Da sich Überlebensvorteile nach einem Crossover nicht sofort zeigen werden, ist dabei nicht davon auszugehen, dass die Einbeziehung der OLE-Daten von bis zu sechs Monaten den Vergleich zwischen den Studienarmen verzerrt. So wurde unter Vutrisiran eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität beobachtet, sowohl in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,645 [0,463;

0,898]; p = 0,0098) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,655 [0,440; 0,973]; p = 0,0454). Das Ausmaß der relativen Verringerung des Mortalitätsrisikos betrug damit 36 % in der Gesamtpopulation bzw. 35 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Die Analyse eines späteren Datenschnitts für die OLE, bei der für 96,3 % der Patienten vollständige Daten über einen Zeitraum von 42 Monaten vorlagen, bestätigte den klinisch relevanten Effekt von Vutrisiran auf die Gesamtmortalität, mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos gegenüber Placebo von 36 % in der Gesamtpopulation (p = 0,01 %) bzw. 39 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (p = 0,02) [57].

Bemerkenswert ist, dass die Vorteile einer Behandlung mit Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent waren, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, *New York Heart Association* (NYHA)-Klasse und N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) zu Baseline [3].

In ihrer Gesamtheit belegen die Ergebnisse der Studie HELIOS-B in der Kategorie Mortalität eine signifikante Reduktion der Todesfälle bei Patienten mit einer ATTR-CM und darüber hinaus eine statistisch signifikante Verringerung des kombinierten Risikos für Mortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse. Damit adressiert Vutrisiran eines der primären Therapieziele.

Morbidität

Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz stellt die krankheitsspezifische Morbidität der ATTR-CM valide dar, da sich zum einen klinische Symptome der Amyloidose vielfältig äußern können – sowohl anhand von kardialen als auch nicht-kardialen Ereignissen – und zum anderen eine Versorgung der Patienten mit einer ATTR-CM heutzutage sowohl stationär als auch zunehmend häufiger ambulant erfolgen kann. Eine Verringerung der Hospitalisierungen ist von hoher Patientenrelevanz, da ein Krankenhausaufenthalt eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustands indiziert und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Die Kriterien für einen dringenden Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz setzen identische Anzeichen, Symptome und diagnostische Testergebnisse voraus, die auch für eine kardiovaskuläre Hospitalisierung erforderlich sind und eine vergleichbare Behandlung erfordern [58]. Außerdem wurde so die Möglichkeit berücksichtigt, dass aufgrund der Restriktionen der COVID-19-Pandemie Behandlungen von Herzinsuffizienz-Ereignissen zunehmend im ambulanten Bereich erfolgten.

In der Studie HELIOS-B wurde bis zu Monat 33–36 insgesamt ein um 21 % niedrigeres Risiko für Hospitalisierungen jeglicher Ursache einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz in der Vutrisiran-Gruppe im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation (RRR [95 %-KI]: 0,787 [0,679; 0,911]; p = 0,0014) und ein um 30 % geringeres Risiko in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (RRR [95 %-KI]: 0,700 [0,578; 0,847]; p = 0,0003) berichtet.

Diese Daten belegen, dass Patienten unter Behandlung mit Vutrisiran statistisch signifikant seltener hospitalisiert werden oder aufgrund einer Herzinsuffizienz einen Arzt aufsuchen müssen, und stehen darüber hinaus im Einklang mit den Daten der Einzelkomponente „Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ des kombinierten primären Endpunkts. Folglich kann eine Behandlung mit Vutrisiran nicht nur die krankheitsbedingte Belastung für die Patienten erheblich reduzieren, sondern hat auch das Potential, das Gesundheitssystem zu entlasten.

Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWT)

Die Gehstrecke gemessen anhand des 6MWT bildet die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten ab. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben eine reduzierte funktionelle Kapazität, wodurch ihr Alltag enorm eingeschränkt ist [59-61]. Die Erfassung des 6MWT ermöglicht eine Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens und damit der funktionellen Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer ATTR-CM, die im Laufe der Erkrankung aufgrund der Krankheitsprogression stetig und in der Regel irreversibel abnehmen [10].

Die Ergebnisse zur Veränderung des 6MWT von Baseline bis Monat 30 zeigen einen Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran von 26,5 Meter in der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 26,46 [13,38; 39,55]; $p < 0,0001$) und 32,1 Meter in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 32,09 [14,03; 50,15]; $p = 0,0005$). Diese Behandlungsunterschiede übersteigen die etablierte minimale klinisch bedeutsame Differenz des 6MWT bei Patienten mit einer ATTR-CM (7–8 Meter) bei Weitem und stellen somit einen klinisch bedeutsamen positiven Effekt von Vutrisiran auf die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten dar [62]. In weiteren Analysen konnten für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Vutrisiran in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT auf Basis verschiedener Schwellenwerte (7 Meter, 10 Meter, 35 Meter) demonstriert werden [63]. Darüber hinaus wurde in der Analyse der tatsächlich beobachteten Werte, also ohne Imputation fehlender Daten, gezeigt, dass die Gehstrecke unter Vutrisiran im Vergleich zu Studienbeginn im Mittel nicht abgenommen hat und der Krankheitsprogress daher aufgehalten wird. Dabei tritt der Behandlungseffekt durch Vutrisiran schnell ein, und die Kurven beginnen, sich bereits in Monat 6 zwischen den Behandlungsgruppen zu separieren.

Die Ergebnisse des 6MWT in der Studie HELIOS-B belegen somit, dass mit Vutrisiran behandelte Patienten ihre funktionelle Leistungsfähigkeit im Gegensatz zur Placebo-Gruppe langfristig weitestgehend aufrechterhalten können. Dieses Ergebnis ist auch deshalb so bedeutsam, da es sich hier um Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 75 Jahren zu Studienbeginn handelt, bei denen ein Erhalt der in der Regel altersbedingt eingeschränkten Leistungsfähigkeit umso wichtiger ist.

Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse

Patienten mit einer fortschreitenden ATTR-CM entwickeln eine symptomatische Herzinsuffizienz [54]. Anhand der NYHA-Klasse, einem etablierten klinischen Bewertungssystem zur Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Symptombelastung kann der Schweregrad der

Herzinsuffizienz gemessen werden. Die NYHA-Klassifizierung stellt ein international anerkanntes Instrument zur Erfassung des Therapieerfolgs dar [28, 53, 61].

In der Gesamtpopulation blieben 67,8 % der mit Vutrisiran behandelten Patienten in der NYHA-Klasse nach 30 Monaten stabil oder verbesserten sich, verglichen mit 60,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 8,7 % [1,3; 16,1]; p = 0,0217). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation blieben 66,3 % der Patienten in der Vutrisiran-Gruppe stabil oder verbesserten sich in der NYHA-Klasse, verglichen mit 56,4 % der mit Placebo behandelten Patienten (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 12,5 % [2,7; 22,2]; p = 0,0121).

Diese Ergebnisse der Studie HELIOS-B zeigen einen signifikanten Nutzen von Vutrisiran bei dem Erhalt bzw. der Verbesserung der mit einer Herzinsuffizienz einhergehenden Symptomatik.

Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums

Die ATTR-Amyloidose-Stadieneinteilung wurde speziell für die ATTR-CM entwickelt, um die Schwere der voranschreitenden Kardiomyopathie zu beurteilen, und basiert auf objektiven Messungen, die das Ausmaß der Organschädigung bei den betroffenen Patienten widerspiegeln [18]. Aufgrund dessen eignet sich die Erhebung des ATTR-Amyloidose-Stadiums, um die kardiale Krankheitsprogression zu erfassen und auch eine Prognose zur Überlebenszeit der Patienten zu ermitteln [18].

Unter Vutrisiran zeigten 60,7 % der Patienten nach 30 Monaten eine Stabilisierung oder Verbesserung des ATTR-Amyloidose-Stadiums, verglichen mit nur 44,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 16,1 [8,1; 24,2]; p < 0,0001). Der Behandlungseffekt von Vutrisiran ist auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation zu beobachten, da unter Behandlung mit Vutrisiran 53,1 % der Patienten ein stabiles oder verbessertes ATTR-Amyloidose-Stadium im Monat 30 aufwiesen, verglichen mit nur 38,7 % in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 14,8 [3,7; 26,0]; p = 0,0112).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zum Schweregrad der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse zeigen auch diese Daten, dass Vutrisiran das Fortschreiten der durch die Kardiomyopathie bedingten Organschädigungen bei Patienten mit einer ATTR-CM signifikant aufhalten kann.

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)

Die EQ-5D-VAS ist ein patientenberichtetes krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auch für diesen Endpunkt bestätigt sich der positive Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM. Für die Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der EQ-5D-VAS zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 4,5 [1,7; 7,4]; p = 0,0020) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 7,3 [3,2; 11,4];

p = 0,0005) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Monat 30 zugunsten der Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Placebo.

Zusammenfassend spiegelt sich die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter der Behandlung mit Vutrisiran in einem verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten wider.

Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden unter einer Kardiomyopathie, die eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Manifestation der ATTR-Amyloidose darstellt und eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten ist [7, 64]. Die Herzschädigung wurde in der Studie HELIOS-B anhand der Biomarker NT-proBNP und Troponin I gemessen, welche bei kardialem Stress und einer Schädigung des kardialen Gewebes vermehrt ausgeschüttet werden und nicht nur den Verlauf, sondern auch die Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz anzeigen [21, 65-67].

Über einen Zeitraum von 30 Monaten zeigte die Behandlung mit Vutrisiran einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf Veränderungen des NT-proBNP im Serum im Vergleich zu Baseline, mit konsistenten Ergebnissen sowohl in der Gesamtpopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68 [0,61; 0,76]; p < 0,0001) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,57 [0,49; 0,66]; p < 0,0001). Ein ebenfalls positiver Effekt wurde anhand der Troponin-I-Serumkonzentration gezeigt, und zwar in der Gesamtpopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68 [0,62; 0,75]; p < 0,0001) und der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,55 [0,48; 0,63]; p < 0,0001).

Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse der Studie HELIOS-B für diese wichtigsten kardialen Biomarker sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation einen signifikanten Behandlungsvorteil unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo. Auf Basis der Werte im Studienverlauf sieht man außerdem, dass Vutrisiran im Gegensatz zu Placebo ein Fortschreiten der kardialen Schädigung weitestgehend verhindern kann. Dieser klinisch relevante Vorteil unter der Behandlung mit Vutrisiran auf die kardiale Schädigung ist zudem konsistent mit positiven Effekten auf die Herzfunktion, gezeigt anhand echokardiographischer Messungen in HELIOS-B. So verbesserte Vutrisiran die diastolische Funktion und milderte den Rückgang der systolischen Funktion des linken und rechten Ventrikels nach 18 Monaten im Vergleich zu Placebo ab. Dabei war der Erhalt der systolischen Funktion mit einem Überlebensvorteil verbunden [68].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Übergeordneten Summenscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OSS)

Die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität ist neben klinischen Endpunkten eines der zentralen Therapieziele bei der Behandlung der ATTR-CM [61]. Der KCCQ-Fragebogen stellt dabei ein globales Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zusammenhang mit der

Kardiomyopathie dar [69, 70]. Anhand des KCCQ-Fragebogens treffen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Selbsteinschätzung zu körperlichen Einschränkungen, Symptomen, Eigenständigkeit, sozialer Beeinträchtigung und gesundheitsbezogener Lebensqualität [69]. Damit erfasst der KCCQ-Fragebogen für Patienten mit einer ATTR-CM relevante Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei der KCCQ-OSS die Lebensqualität über die Dimensionen hinweg zusammenfasst.

Bei einer Behandlungsdauer von 30 Monaten wurden bei Patienten unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo klinisch relevante Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-OSS festgestellt. Es traten Unterschiede in der Behandlung zugunsten von Vutrisiran von 5,8 Punkten bei der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 5,80 [2,40; 9,20]; p = 0,0008) und von 8,69 Punkten bei der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 8,69 [3,98; 13,40]; p = 0,0003) auf. Dabei tritt der Behandlungseffekt durch Vutrisiran sehr schnell ein, und die Kurven für die beobachteten Werte zeigen bereits zum ersten Messzeitpunkt in Monat 6 eine Separierung zwischen den Behandlungsgruppen. Die Größe des Behandlungseffekts überstieg in beiden Populationen die festgelegte minimale klinisch bedeutsame Veränderung von 5 Punkten im KCCQ-OSS [71-73]. In weiteren Analysen wurden darüber hinaus für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Vutrisiran in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des KCCQ-OSS auf Basis verschiedener Schwellenwerte (5 Punkte, 10 Punkte) demonstriert [63].

Wie schon beim 6MWT zeigt auch die Analyse der beobachteten Werte des KCCQ-OSS ohne Imputation, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten, die über 30 Monate mit Vutrisiran behandelt werden, im Vergleich zu Studienbeginn im Mittel weitestgehend erhalten bleibt.

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN)

Patienten mit einer ATTR-CM können auch Symptome einer Polyneuropathie aufweisen. Um zu erfassen, wie sich die krankheitsbedingte Polyneuropathie auf das physische und psychosoziale Empfinden der Patienten auswirkt, und welchen Einfluss dies auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, wurde neben dem KCCQ-Fragenbogen auch der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen in der Studie HELIOS-B erhoben.

Nach 30 Monaten führte die Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der von den Patienten selbst berichteten Auswirkungen der Polyneuropathie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Gesamtpopulation betrug die Änderung des LS *Mean* des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts von Baseline bis zu Monat 30 in der Vutrisiran-Gruppe 5,1 Punkte und in der Placebo-Gruppe 10,4 Punkte, was einer LS *Mean Difference* (Vutrisiran – Placebo) von -5,3 Punkten (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -5,3 [-8,1; -2,6]; p = 0,0001)) zugunsten von Vutrisiran entspricht. In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation betrug die Änderung des LS *Mean* des Norfolk QoL-DN-Gesamtwerts von Baseline bis zu Monat 30 in der Vutrisiran-Gruppe 5,0 Punkte und in der Placebo-Gruppe 12,5 Punkte. Dies entspricht einer LS *Mean Difference* von -7,5 Punkten (LS *Mean Difference*

[95 %-KI]: -7,5 [-11,4; -3,7]; p = 0,0001) zugunsten von Vutrisiran. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des KCCQ-OSS ist eine Separierung der Kurven zwischen den Behandlungsgruppen auch hier bereits zum ersten Messzeitpunkt in Monat 6 zu beobachten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Vorteile von Vutrisiran bei der Aufrechterhaltung des Wohlbefindens und der Lebensqualität von Patienten mit einer ATTR-CM auch auf die durch eine Polyneuropathie beeinflusste Lebensqualität ausgeweitet werden können.

Zwischenfazit zur Wirksamkeit von Vutrisiran

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B demonstrieren die überlegene Wirksamkeit von Vutrisiran für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM gegenüber Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität [3]. Vutrisiran zeigt dabei in allen untersuchten Endpunkten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Diese Endpunkte spiegeln das gesamte Spektrum der klinischen Auswirkungen der ATTR-CM wider, inklusive aller zehn prädefinierten primären und sekundären Endpunkte. Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten bleiben durch eine Behandlung mit Vutrisiran langfristig erhalten. Dasselbe gilt auch für die Symptomlast und das Ausmaß der Organschädigungen. Gleichzeitig wird die Mortalität deutlich gesenkt und ein Stopp der Krankheitsprogression bewirkt. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit von Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent demonstriert, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP zu Baseline [3]. Der medizinische Nutzen der Behandlung mit Vutrisiran ist damit eindeutig belegt.

Sicherheit

Die nachfolgende Tabelle 4-4 fasst die Ergebnisse der Studie HELIOS-B von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo für die Nutzendimension Sicherheit zusammen.

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-B: Gesamtraten und Ereignisse auf Ebene von SOC und PT, sowie UE von speziellem Interesse

Studie HELIOS-B	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Gesamtrate UE				
UE jeglichen Schweregrads	322 (98,8)	323 (98,5)	192 (98,0)	194 (97,5)
Schwere UE	201 (61,7)	220 (67,1)	112 (57,1)	135 (67,8)
SUE	158 (48,5)	194 (59,1)	93 (47,4)	126 (63,3)
UE, die zum Therapieabbruch führten	10 (3,1)	13 (4,0)	6 (3,1)	10 (5,0)

Studie HELIOS-B	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
SOC und PT				
UE jeglichen Schweregrads				
SOC: Herzerkrankungen	147 (45,1)	169 (51,5)	90 (45,9)	115 (57,8)
PT: Vorhofflimmern	69 (21,2)	68 (20,7)	30 (15,3)	35 (17,6)
PT: Herzinsuffizienz	101 (31,0)	128 (39,0)	71 (36,2)	99 (49,7)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110 (33,7)	126 (38,4)	60 (30,6)	77 (38,7)
PT: COVID-19	87 (26,7)	99 (30,2)	44 (22,4)	61 (30,7)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 (20,2)	66 (20,1)	34 (17,3)	27 (13,6)
PT: Arthralgie	33 (10,1)	39 (11,9)	12 (6,1)	11 (5,5)
PT: Rückenschmerzen	39 (12,0)	32 (9,8)	25 (12,8)	17 (8,5)
Schwere UE				
SOC: Herzerkrankungen	83 (25,5)	99 (30,2)	45 (23,0)	66 (33,2)
PT: Vorhofflimmern	13 (4,0)	11 (3,4)	5 (2,6)	6 (3,0)
PT: Herzinsuffizienz	32 (9,8)	47 (14,3)	20 (10,2)	40 (20,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (10,1)	45 (13,7)	18 (9,2)	33 (16,6)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	23 (7,1)	31 (9,5)	11 (5,6)	20 (10,1)
SUE				
SOC: Herzerkrankungen	116 (35,6)	124 (37,8)	60 (30,6)	78 (39,2)
PT: Vorhofflimmern	26 (8,0)	20 (6,1)	7 (3,6)	7 (3,5)
PT: Herzinsuffizienz	38 (11,7)	57 (17,4)	25 (12,8)	43 (21,6)
PT: Herzinsuffizienz akut	13 (4,0)	18 (5,5)	5 (2,6)	6 (3,0)
PT: Stauungsinsuffizienz	4 (1,2)	15 (4,6)	2 (1,0)	7 (3,5)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (16,0)	53 (16,2)	27 (13,8)	40 (20,1)
PT: Pneumonie	12 (3,7)	10 (3,0)	5 (2,6)	6 (3,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	31 (9,5)	31 (9,5)	16 (8,2)	20 (10,1)
UESI				
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche	56 (17,2)	62 (18,9)	32 (16,3)	37 (18,6)
Akutes Nierenversagen – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	57 (17,4)	34 (17,3)	38 (19,1)

Studie HELIOS-B	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Maligne oder unspezifizierte Tumoren	30 (9,2)	45 (13,7)	12 (6,1)	21 (10,6)
Herzrhythmusstörungen gemäß HLGT	140 (42,9)	152 (46,3)	68 (34,7)	88 (44,2)
Herzinsuffizienz – Enger Umfang	127 (39,0)	169 (51,5)	84 (42,9)	113 (56,8)
Herzinsuffizienz – Enger und breiter Umfang	161 (49,4)	196 (59,8)	96 (49,0)	126 (63,3)
Torsade de Pointes/QT-Verlängerung – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	58 (17,7)	31 (15,8)	32 (16,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle	7 (2,1)	8 (2,4)	0	0
Augenerkrankungen	47 (14,4)	66 (20,1)	20 (10,2)	32 (16,1)

HLGT: *High Level Group Term;* N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n: Zahl der Patienten mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)

Unter Vutrisiran oder Placebo hatten in der Studie HELIOS-B vergleichbar viele Patienten mindestens ein UE jeglichen Schweregrads, sowohl in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 98,8 %; Placebo: 98,5 %) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 98,0 %; Placebo: 97,5 %). Dagegen wurden unter Vutrisiran deutlich weniger Patienten berichtet, bei denen mindestens ein schweres UE auftrat, als unter Placebo. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation (Vutrisiran: 48,5 %; Placebo: 59,1 %) als auch die Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 47,4 %; Placebo: 63,3 %) mit jeweils einer Differenz von mehr als 10 % der Patientenanteile. Auch für schwerwiegende UE (SUE) zeigt sich unter Vutrisiran in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 61,7 %; Placebo: 67,1 %) und in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 57,1 %; Placebo: 67,8 %) ein geringerer Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein SUE auftrat, im Vergleich zur entsprechenden Placebo-Gruppe.

Die Abbruchrate aufgrund von UE war in beiden Behandlungsgruppen mit 3,1 % unter Vutrisiran und 4,0 % unter Placebo in der Gesamtpopulation bzw. 3,1 % vs. 5,0 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation sehr niedrig, mit einem geringen Unterschied zugunsten von Vutrisiran.

Spezifische Ereignisse differenziert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Die Mehrzahl spezifischer UE jeglichen Schweregrads trat unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo ähnlich häufig oder mit geringerer Häufigkeit auf. Die insgesamt häufigsten Ereignisse wurden bei den PTs „Herzinsuffizienz“ und „Vorhofflimmern“ unter der SOC „Herzerkrankungen“ sowie dem PT „COVID-19“ unter der SOC „Infektionen und parasitäre

Erkrankungen“ berichtet. Für die meisten dieser Ereignisse wurden ebenfalls weniger Ereignisse unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo beobachtet, und zwar sowohl in der Gesamtpopulation als auch der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.

Auch für schwere UE und SUE zeigen sich auf Ebene der SOC und PT insbesondere für kardiale Ereignisse geringere Häufigkeiten unter Vutrisiran gegenüber Placebo, sowohl für die Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Bei dem SOC „Herzerkrankungen“ wiesen unter Vutrisiran weniger Patienten Ereignisse für die spezifischen PTs „Herzinsuffizienz“, „Herzinsuffizienz akut“ sowie „Stauungsinsuffizienz“ im Vergleich zur jeweiligen Placebo-Gruppe auf. Dies gilt gleichermaßen sowohl für schwere als auch schwerwiegende Ereignisse.

In den weiteren SOC und PT waren die Anteile der Patienten mit einem Ereignis unter der Behandlung mit Vutrisiran gegenüber Placebo weitestgehend vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Die meisten untersuchten UESI traten unter Behandlung mit Placebo häufiger auf als unter Vutrisiran. Für die SMQs „Herzinsuffizienz“ und den HLGT „Herzrhythmusstörungen“ bestand für Patienten unter Vutrisiran in beiden Analysepopulationen ein Vorteil im Vergleich zu Placebo. Für die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ wurde eine vergleichbare Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen sowohl bei der Gesamtpopulation als auch der Vutrisiran-Monotherapiepopulation berichtet. Die vorteilhaften Raten von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen unter Vutrisiran stehen in Übereinklang mit den berichteten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten.

In der Placebo-Gruppe traten bei anteilig mehr Patienten Augenerkrankungen auf als unter der Behandlung mit Vutrisiran. Dieses Ergebnis deutet also nicht auf ein erhöhtes Risiko für Augenerkrankungen bei Patienten hin, die mit Vutrisiran behandelt wurden.

Zwischenfazit zur Sicherheit von Vutrisiran

Die Ergebnisse zur Sicherheit der Studie HELIOS-B stehen in Einklang mit dem bereits in der pivotalen Studie HELIOS-A im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie beobachteten Sicherheitsprofil von Vutrisiran. Die Gesamtraten von UE jeglichen Schweregrads waren unter Vutrisiran und Placebo vergleichbar. Die Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UE und SUE, auf kardiale schwere und schwerwiegende Ereignisse sowie in Bezug auf UE, die zum Therapieabbruch führten, weisen hingegen Unterschiede zugunsten von Vutrisiran gegenüber Placebo auf, die zum Teil deutlich ausfallen. Aus der Betrachtung der UESI ergeben sich keine Sicherheitssignale für Vutrisiran. Somit bestätigt die Studie HELIOS-B das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Vutrisiran.

Gesamtschau zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Vutrisiran (Amvuttra®)

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B zeigen, dass Vutrisiran in Übereinklang mit einem schnellen und anhaltenden Knockdown des krankheitsverursachenden TTR hochwirksam bei der Behandlung der ATTR-CM ist und den derzeit ungedeckten klinischen

Bedarf in einem beträchtlichen Maße adressiert. In allen hier dargestellten Wirksamkeitsendpunkten der Studie HELIOS-B zeigt sich ausnahmslos ein signifikanter Vorteil für Vutrisiran gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation [3].

- Im primären Komposit-Endpunkt führte die Behandlung mit Vutrisiran in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 28 % in der randomisiert-kontrollierten Studienphase. In der Einzelbetrachtung der Gesamtmortalität über 42 Monate war das Sterberisiko unter Vutrisiran gegenüber der Placebo-Behandlung statistisch signifikant um 36 % reduziert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation erzielt, mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Risikos für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 33 % in der randomisiert-kontrollierten Studienphase und einer ebenfalls signifikanten Verringerung der Risikos um 35 % für die Gesamtmortalität über 42 Monate. Bemerkenswert ist, dass diese Vorteile einer Behandlung mit Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent sind, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP zu Baseline [3].
- Vutrisiran demonstrierte auch statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile gegenüber Placebo in Bezug auf die funktionelle Leistungsfähigkeit (6MWT), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) und den Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse). Bemerkenswert ist, dass die beobachteten Werte des 6MWT sowie des KCCQ-OSS unter Vutrisiran im Mittel über den Studienverlauf weitestgehend auf dem Niveau der Ausgangswerte vor der Behandlung erhalten blieben. Damit kann Vutrisiran die funktionelle Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aufrechterhalten – ein äußerst relevantes Ergebnis angesichts der im Krankheitsverlauf erwarteten signifikanten Abnahme dieser patientenrelevanten Parameter. Der Verlauf der wichtigsten kardialen Biomarker NT-proBNP und Troponin I zeigen, dass Vutrisiran das Fortschreiten der Herzschädigung weitestgehend verhindern kann. Angesichts des natürlichen Krankheitsverlaufs der ATTR-CM, der durch eine rasche Progression gekennzeichnet ist, und den irreversiblen Verlust körperlicher Funktionen, der Lebensqualität und der Herzgesundheit mit sich führt, stellen diese Ergebnisse einen äußerst relevanten Behandlungsvorteil von Vutrisiran dar.
- Vutrisiran weist ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das sich indikationsübergreifend auch in den Ergebnissen der Kategorie Nebenwirkungen aus der Studie HELIOS-B widerspiegelt und mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran, sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis, belegt ist [3, 51, 74].

Einordnung der Ergebnisse der Studie HELIOS-B in den Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv der Studie HELIOS-B spiegelt die heutige Patientenpopulation mit einer ATTR-CM in der klinischen Praxis wider, die gemäß aktuellem diagnostischen und

therapeutischen Standard versorgt wird. Dabei wurde ein relevanter Patientenanteil von 5,6 % (37 Patienten) an Studienzentren in Deutschland eingeschlossen. Im Vergleich zu den Studien ATTR-ACT (Tafamidis) und ATTRIBUTE-CM (Acoramidis) befanden sich die Patienten in der Studie HELIOS-B im Durchschnitt in einem früheren Krankheitsstadium und wurden intensiver mit zusätzlichen indikationsspezifischen sowie herzinsuffizienzspezifischen Therapien behandelt [3, 41, 42]. Dies ist auch darin begründet, dass mittlerweile aufgrund des bedeutsamen Fortschritts bei nicht-invasiven bildgebenden Verfahren mehr Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden können. Daher ist der durchschnittliche klinische Phänotyp zum Zeitpunkt der Diagnose heutzutage weniger schwer ausgeprägt als zuvor, und auch die Prognose der Patienten hat sich dank Fortschritten im Krankheitsmanagement deutlich verbessert. Dabei ist Vutrisiran die einzige Therapie, für die ein Vorteil in Bezug auf die Mortalität in einer heutigen Patientenpopulation nachgewiesen werden konnte [75].

Ein aussagekräftiger studienübergreifender Vergleich der zugelassenen Wirkstoffe aufgrund der sukzessiv verbesserten medizinischen Standards über die Dauer dieser drei Studien ist daher nicht möglich [43]. Das Ausmaß des beobachteten therapeutischen Nutzens unter Vutrisiran ist jedoch auch deshalb bemerkenswert, da die Ergebnisse der Studie HELIOS-B auf Basis einer heute typischen und weniger morbiden Patientenpopulation erhoben wurden. So erhielten die Patienten in HELIOS-B aus ethischen Gründen eine Begleittherapie nach aktuellen Therapiestandards: Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 40 % der Patienten bereits stabil auf Tafamidis als Hintergrundtherapie eingestellt, und 80 % der Patienten wurden mit Schleifendiuretika zu Baseline behandelt. Zudem wiesen die Patienten im Vergleich zu früheren Phase-3-Studien eine weniger schwere Erkrankung zu Studienbeginn von HELIOS-B auf [3, 43]. Daher hätte man erwarten können, dass die Möglichkeit, einen Behandlungsvorteil von Vutrisiran gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, eingeschränkt war, beispielsweise aufgrund von Deckeneffekten. Dennoch wurden mit Vutrisiran signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in allen hier dargestellten Wirksamkeitsendpunkten erzielt und die beobachtete Gesamtmortalität annähernd auf das Niveau der erwartbaren altersbedingten Mortalität abgesenkt [43]. Die für die heutige Patientenpopulation repräsentativen Ergebnisse der Studie HELIOS-B unterstreichen die Bedeutung des therapeutischen Nutzens von Vutrisiran in der aktuellen klinischen Praxis.

Vutrisiran ermöglicht zudem die Behandlung einer breiteren Patientenpopulation als Tafamidis. Gemäß G-BA, EMA und gängiger Leitlinien profitieren Patienten, die an einer ATTR-CM leiden und bereits eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III aufweisen, nicht von einer Behandlung mit Tafamidis [28, 76, 77]. Für kardiovaskuläre Hospitalisierungen hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Patienten mit einer NYHA-Klasse III sogar einen signifikanten Nachteil für Tafamidis festgestellt [78]. Subgruppenanalysen von Patienten der Studie HELIOS-B mit einer NYHA-Klasse III bestätigen hingegen die Vorteile für Vutrisiran, mit für alle untersuchten Subgruppen konsistenten Ergebnissen [3].

Darüber hinaus waren die Behandlungsvorteile für Vutrisiran in der Gesamtpopulation durchweg konsistent mit den Ergebnissen in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus können nicht getroffen werden [56]. Die signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der Studie HELIOS-B in Bezug auf die Gesamtmortalität, die Morbidität, die funktionelle Leistungsfähigkeit, die Herzgesundheit und die Lebensqualität zeigen, dass Vutrisiran das Potenzial hat, als Erstlinientherapie zum neuen Therapiestandard für alle Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

Des Weiteren erfolgt die Darreichung von Vutrisiran patientenfreundlich über eine einfache subkutane Anwendung und eine praktischen Dosierung von vier Fertigspritzen pro Jahr. Neben der Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal bietet Vutrisiran zudem die Möglichkeit der Selbstadministration durch geschulte Patienten oder Pflegepersonen [1]. Diese Eigenschaften bieten zusätzliche Vorteile für Patienten, bei denen die tägliche orale Behandlung mit Tafamidis [36] bzw. die zweimal tägliche Einnahme von Acoramidis [35] eine Herausforderung darstellt. Vutrisiran hat daher auch das Potenzial, die Therapieadhärenz zu verbessern.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie HELIOS-B konnte durch die Behandlung mit Vutrisiran eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erreicht werden. Trotz dieser überzeugenden positiven Ergebnisse kann auf Basis der placebokontrollierten Studie HELIOS-B nach der Methodik der Nutzenbewertung formal keine Aussage über den Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis abgeleitet werden. Somit kann auf Basis der verfügbaren Evidenz für Vutrisiran zur Behandlung von Patienten mit einer ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Tafamidis nicht belegt werden. Die Ergebnisse der Studie HELIOS-B demonstrieren jedoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Vutrisiran in der Zielpopulation. Sie zeigen, dass Vutrisiran den therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation in erheblichem Umfang deckt und zahlreiche versorgungsrelevante Vorteile bietet. Insgesamt hat Vutrisiran das Potenzial, als Erstlinientherapie zu einem neuen Therapiestandard für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Vutrisiran (Amvuttra®) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) und zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) [1].

Das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Vutrisiran (Amvuttra®) lautet gemäß Zulassung: „Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet“. Bei Vutrisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das Alnylam für die Erstbewertung im Jahr 2022/2023 angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Die Zulassung für Vutrisiran im genannten Anwendungsgebiet wurde am 05.06.2025 durch die Europäische Kommission erteilt, der Status als Orphan Drug wurde dabei bestätigt [2]. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

> *Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Vutrisiran bei der Behandlung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM bei erwachsenen Patienten im Vergleich zur zVT Tafamidis auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten, die in einer RCT erhoben wurden?*

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend dieser Fragestellung ermöglichen. Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird im hier vorliegenden Dossier daher ergänzend die pivotale Phase-3-Studie HELIOS-B beschrieben. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit einer ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie untersucht [3].

Patientenpopulation

Gemäß der Fachinformation für Vutrisiran (Amvuttra®) handelt es sich bei der Patientenpopulation um erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die an einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie leiden [1].

Intervention

Vutrisiran wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 mg einmal alle drei Monate (q3m) subkutan verabreicht. Amvuttra® ist eine Fertigspritze mit 25 mg Vutrisiran in 0,5 mL Lösung [1].

Vergleichstherapie

Für dieses Anwendungsgebiet wird die folgende zVT herangezogen:

- Tafamidis

Damit folgt Alnylam der vom G-BA im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2024-B-109) festgelegten zVT [79].

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Im Folgenden sind die in diesem Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte aufgelistet:

- Mortalität
    - Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen
        - Gesamtmortalität (bis 42 Monate)
- Morbidität
    - Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz

  - Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT
  - Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse
  - Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums
  - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS
  - Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS
  - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN
- Nebenwirkungen
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
  - UE von speziellem Interesse (UESI)

Studientyp und Studiendauer

Für die Nutzenbewertung von Vutrisiran werden ausschließlich RCT als bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt und Vutrisiran als Dauertherapie eingesetzt wird, werden nur Studien herangezogen, die eine Studiendauer (Behandlungsdauer) von mindestens 24 Wochen aufweisen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

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

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

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose oder wtATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie	A1: Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet von Vutrisiran entsprechend
Intervention	E2: Therapie mit Vutrisiran gemäß Zulassung	A2: Keine Therapie mit Vutrisiran bzw. Therapie mit Vutrisiran nicht gemäß Zulassung
Vergleichstherapie	E3: Therapie mit Tafamidis gemäß Zulassung	A3: Vergleichstherapie nicht wie definiert oder Anwendung nicht gemäß Zulassung
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können
Studientyp	E5: Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	A5: Studien, die nicht randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden
Studiendauer	E6: Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6: Studiendauer < 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Volltextpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7: Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract, Short Survey, Case Report, unsystematische Übersichtsarbeit); Publikation nicht in deutscher oder englischer Sprache; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen

hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); wtATTR-Amyloidose: Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird Vutrisiran zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie angewendet [1].

Intervention (E2/A2)

Vutrisiran wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 mg einmal alle drei Monate (q3m) subkutan verabreicht [1].

Vergleichsintervention (E3/A3)

Relevante Studien für die Nutzenbewertung müssen die zVT Tafamidis als Vergleichsintervention untersucht haben und den direkten Nachweis des Zusatznutzens von Vutrisiran gegenüber der zVT ermöglichen. Dabei muss die Dosierung von Tafamidis den Vorgaben gemäß Fachinformation entsprechen [36].

Endpunkte (E4/A4)

Gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind insbesondere Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Dementsprechend werden für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erfasst wurde (insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 und 4.2.5.2 aufgeführten Endpunkte).

Studientyp (E5/A5)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausschließlich RCT als bestverfügbare Evidenz herangezogen.

Studiendauer (E6/A6)

Da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt und Vutrisiran als Dauertherapie eingesetzt wird, werden nur Studien herangezogen, die eine Studiendauer (Behandlungsdauer) von mindestens 24 Wochen aufweisen.

Publikationstyp (E7/A7)

Zur Bewertung der identifizierten Studien ist eine ausreichende Daten- und Informationsverfügbarkeit notwendig. Aus diesem Grund werden ausschließlich Volltextpublikationen, Ergebnisberichte aus einem Studienregister oder Studienberichte, die ausreichende Informationen zu Methodik und Ergebnissen aufweisen, zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* am 07.05.2025 durchgeführt. Die Suche diente der Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-5).

Die Suchstrategie wurde an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst und entsprechend in Anhang 4-A dokumentiert. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der VerfO des G-BA empfohlene Wong-Filter verwendet.

Eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken erfolgte nicht.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Zur Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, wurden gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA am 07.05.2025 die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) durchsucht. Die Suchstrategie wurde basierend auf einer Recherche nach der Intervention für jedes Studienregister adaptiert und entsprechend in Anhang 4-B dokumentiert.

Ergänzend wurde für Studien, die bereits im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifiziert wurden, eine Suche in den Datenbanken *Clinical Data* (Suchportal der *European Medicines Agency* [EMA]; *https://clinicaldata.ema.europa.eu*) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce[1] durchgeführt. Für diese Recherche wurde in beiden Datenbanken der Wirkstoffname bzw. Produktname verwendet. Zusätzlich wurde in dem Suchportal der EMA nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Code „N07XX18“ für Vutrisiran gesucht. In der AMIce-Datenbank wurde zusätzlich zum Wirkstoff- und Produktnamen mittels des Studiennamens relevanter Studien bzw. der dazugehörigen EudraCT-Nummer gesucht.

[1] https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html

Eine zusätzliche Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern erfolgte nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurde am 07.05.2025 zusätzlich nach Ergebnisberichten zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran, die im Rahmen der Informationsbeschaffung (bibliographische Literaturrecherche, Studienregistersuche) identifiziert wurden, auf der Internetseite des G-BA gesucht. Hierbei wurden die Schlagwörter „Vutrisiran“ und „Amvuttra“ verwendet. Dabei

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

wurde folgendes Verfahren identifiziert und zugehörige Dokumente nach Daten aus bereits identifizierten Studien durchsucht:

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)), Vorgangsnummer 2022-10-15-D-877

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die im Rahmen der Studienregistersuche identifizierten Studien wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-5 auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden ggf. unter Einbeziehung eines Dritten bis zu einer Konsensfindung diskutiert.

Auch die bei der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden, nach Entfernung von Dubletten, in einem ersten Schritt ausgeschlossen, wenn ihr Titel und/oder Abstract unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) eine Einstufung eindeutig als nicht relevant zuließ. Konnte ein Ausschluss durch Titel und/oder Abstract nicht erfolgen, wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschluss-kriterien erfüllt waren (siehe Anhang 4-C). Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien gemäß Volltext wurde die betreffende Publikation eingeschlossen.

Der Studienpool, der sich aus den relevanten und eingeschlossenen Studien zusammensetzt, ist in Abschnitt 4.3.1.1.5 aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend der oben beschriebenen Vorgehensweise durchgeführt. Von der oben beschriebenen Methodik wird nicht abgewichen.

Dementsprechend wird in einem ersten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und in einem zweiten Schritt auf Endpunktebene für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Die Ergebnisse dieser Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 sowie in Anhang 4-F dokumentiert.

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)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen zu Studiendesign und Studienpopulation der in diesem Dossier ergänzend dargestellten Phase-3-Studie HELIOS-B sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 und im dazugehörigen Anhang 4-E dokumentiert. Das Design und die Methodik der Studie HELIOS-B werden entsprechend den Vorgaben für RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben. Hier werden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss) gemacht.

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

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] 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.
[5] 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.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Als bestverfügbare Evidenz zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Vutrisiran bei der Behandlung der ATTR-CM wird im vorliegenden Dossier die pivotale placebokontrollierte Phase-3-Studie HELIOS-B beschrieben.

Patientencharakteristika

In der Studie HELIOS-B wurden die folgenden wesentlichen demographischen Daten und Krankheitscharakteristika zu Baseline erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp
- Jahre seit der Diagnose der ATTR-Amyloidose
- Alter bei erstmaligem Einsetzen von Symptomen der ATTR-Amyloidose
- Tafamidis-Behandlung zu Baseline
- NYHA-Klasse
- NT-proBNP zu Baseline
- Troponin I zu Baseline

- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Baseline
- ATTR-Amyloidose-Stadium zu Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wurden gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA Ergebnisse der Studie HELIOS-B bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen. Hierzu werden die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie HELIOS-B

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-B
Mortalität	• Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen o Gesamtmortalität (bis 42 Monate)
Morbidität	• Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz • Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT • Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse • Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums • Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS • Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und des Troponin I
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von speziellem Interesse (UESI)

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale*; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Mortalität

Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

Operationalisierung

Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

Dieser Endpunkt stellt den primären Endpunkt der Studie HELIOS-B dar und beschreibt die Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Reduktion der Todesfälle jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) und des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskuläre Hospitalisierungen und dringende nicht-stationäre Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) entsprechend den nachstehend aufgeführten vordefinierten Auswertungen dieser Parameter.

Die Gesamtmortalität in der Studie HELIOS-B wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der im jeweiligen Studienarm gegebenen Medikation bis zum Tod durch jegliche Ursache. Alle Todesfälle wurden während der gesamten Studie im Rahmen der Erfassung von UE und SUE dokumentiert. Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte und dringende Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz gewertet (siehe detaillierte Beschreibung unten). Alle während der DB-Phase erhobenen Ereignisse wurden in die Analyse des primären Endpunkts einbezogen. Für Patienten, die vor der primären Analyse des primären Endpunkts ihre Studienteilnahme beendeten, wurde keine Imputation vorgenommen. Zudem wurden für die Primäranalyse Patienten, die eine Herztransplantation oder ein LVAD erhielten, zu den Todesfällen gezählt. Die Auswertung des kombinierten Endpunkts erfolgte mittels eines modifizierten Andersen-Gill Modells [80]. Neben dem kombinierten Endpunkt wurden auch die deskriptiven Auswertungen der Einzelkomponenten „Gesamtmortalität“ bzw. „wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ betrachtet.

Patienten, die die Studie abbrachen, meldeten keine kardiovaskulären Ereignisse mehr, wurden aber hinsichtlich ihres Vitalstatus nachverfolgt. Todesfälle nach Studienabbruch wurden für die Analyse des primären Endpunkts ausgeschlossen, aber in die Einzelkomponentenanalyse der Gesamtmortalität einbezogen.

Für die primäre Analyse wurden *a priori* Strategien zum Umgang mit *Intercurrent Events* definiert. Solche Ereignisse umfassen Therapie- bzw. Studienabbrüche, die Einleitung alternativer Therapien (darunter ein Tafamidis-Drop-In in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation, SGLT2-Hemmer sowie nicht erlaubte Medikation einschließlich Inotersen, kommerzielles Patisiran und Vutrisiran), kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 sowie eine Herztransplantation oder die Implantation eines LVAD.

Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen mit alternativer Definition der Gesamtmortalität ohne den Einbezug von Herztransplantation und LVAD

Des Weiteren wurde die im Studienprotokoll präspezifizierte Sensitivitätsanalyse der Gesamtmortalität in einer alternativen Operationalisierung unter Ausschluss der Ereignisse Herztransplantation oder LVAD durchgeführt. Folglich wurden hierbei also nur tatsächlich verstorbene Patienten als Todesfälle erfasst. Patienten, die eine Herztransplantation oder ein LVAD erhielten, wurden zum Zeitpunkt des jeweiligen Ereignisses zensiert. Diese prädefinierte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Kontext der Nutzenbewertung übliche Definition der Gesamtmortalität und wird aufgrund ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung von Vutrisiran ergänzend dargestellt. Im Übrigen gleicht diese Operationalisierung der primären Auswertung des primären Endpunkts.

Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse als Einzelkomponente des primären Endpunkts

Gemäß Definition der Studie HELIOS-B wurden als kardiovaskuläre Ereignisse kardiovaskuläre Hospitalisierungen, unbestimmte Hospitalisierungen sowie dringende Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz gewertet. Diese Definition erfolgt sinngemäß den *2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials* [58]. Als Hospitalisierung wurde jeder stationäre Aufenthalt, der eine Übernachtung erforderte, gewertet. Zu den dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz wurden nicht-elektive Arztbesuche (einschließlich Hausbesuche) gezählt, bei denen die Herzinsuffizienz der Hauptgrund für den Besuch war und bei denen Diuretika intravenös verabreicht werden mussten. Sollte in seltenen Fällen eine Hospitalisierung nicht eindeutig auf ein kardiovaskuläres oder nicht-kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen sein, wurden diese Hospitalisierungen gemäß statistischem Analyseplan (SAP) als Hospitalisierungen unbestimmter Ursache definiert. Diese Ereignisse wurden in der primären Analyse den kardiovaskulären Ereignissen zugeordnet, was eine gängige Vorgehensweise darstellt [58].

Bei einer Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse musste der Patient typische Anzeichen, Symptome und diagnostische Testergebnisse aufweisen, die mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz übereinstimmen. Zu den Laborbefunden gehören erhöhte natriuretische Peptide, erhöhtes Troponin, radiologische Hinweise auf eine Stauung und entweder echokardiographisch oder invasiv gemessene Anzeichen eines erhöhten Füllungsdrucks. Patienten sollten zudem eine Behandlung erhalten, die eine signifikante Erhöhung der oralen Diuretikadosis, eine intravenöse Diuretikagabe, eine Implantation eines LVAD oder Entwässerung umfasst. Eine signifikante Erhöhung der oralen Diuretikadosis wurde definiert als Verdoppelung der Schleifendiuretikadosis, Einleitung einer schleifendiuretischen Erhaltungstherapie oder Einleitung einer diuretischen Kombinationstherapie [58]. Um die Kriterien für einen dringenden Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz zu erfüllen, musste der Patient einen dringenden, ungeplanten Praxis- oder Notfallbesuch wegen Herzinsuffizienz mit Anzeichen, Symptomen und diagnostischen Testergebnissen haben, die identisch sind mit denen, die bereits für eine kardiovaskuläre Hospitalisierung beschrieben wurden und eine vergleichbare Behandlung erforderten [58].

Die Erhebung von Hospitalisierungen und dringenden Arztbesuchen aufgrund einer Herzinsuffizienz erfolgte über die gesamte Studie im Rahmen des Monitorings der UE und SUE. Während der DB-Phase wurden Todesfälle, Hospitalisierungen und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz kontinuierlich durch ein unabhängiges *Clinical Events Committee* (CEC) adjudiziert, um zu bestimmen, ob das jeweilige Ereignis als kardiovaskulär einzustufen ist. Dabei war das CEC gegenüber der zugewiesenen Behandlung des jeweiligen Patienten verblindet. Die Bewertung der Ereignisse durch das CEC erfolgte anhand der CEC-Charter.

Gesamtmortalität als Einzelkomponente des primären Endpunkts

Die Einzelkomponente Gesamtmortalität in der Studie HELIOS-B wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der im jeweiligen Studienarm gegebenen Medikation bis zum Tod durch jegliche Ursache. Alle erfassten Todesfälle wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der Todesfälle nach der Behandlung und einem Studienabbruch. Zudem wurden Patienten, die eine Herztransplantation oder ein LVAD erhielten, zu den Todesfällen gezählt. Todesfälle nach Studienabbruch wurden nur in die Einzelkomponentenanalyse der Gesamtmortalität, nicht aber in die Analyse des kombinierten primären Endpunkts einbezogen.

Gesamtmortalität (bis 42 Monate)

Diese Analyse der Gesamtmortalität bis 42 Monate nach Studienbeginn stellt einen sekundären Endpunkt der Studie HELIOS-B dar und umfasst alle Überlebensdaten, die über einen Zeitraum von bis zu 42 Monaten erfasst wurden, d. h. die DB-Phase und bis zu sechs Monate nach Beginn der OLE. Aufgrund des variablen Nachbeobachtungsdesigns dieser Studie erhielten die in die OLE aufgenommenen Patienten ihre erste OLE-Dosis entweder in Monat 33 oder in Monat 36, je nach Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die Studie. Zum Stichtag des Datenschnitts für die primäre Analyse wurden Patienten, die noch am Leben waren, aber noch keine 42 Monate lang erfasst werden konnten oder die ersten sechs Monate der OLE noch nicht abgeschlossen hatten, zum letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie noch am Leben waren.

Validität

Die dem kombinierten Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind objektiv feststellbar und können nicht durch Interpretation beeinflusst werden. Sowohl die EMA als auch die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) akzeptierten den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen als primären Endpunkt der Studie HELIOS-B [56, 81].

Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine erhöhte Rate an Hospitalisierungen. Aufgrund dessen wird die Hospitalisierung bei klinischen Studien häufig als Endpunkt erhoben [82]. Dabei sind etwa 40 % aller Hospitalisierungen auf eine Herzinsuffizienz zurückzuführen [83, 84]. Die Notwendigkeit einer intensivierten Therapie durch eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz stellt eine deutliche Verschlechterung der Grunderkrankung dar und kann auch zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen [84, 85]. Dementsprechend empfiehlt sowohl die EMA [53] als auch die *European Society of Cardiology* (ESC) [86], die Hospitalisierung

aufgrund einer Herzinsuffizienz als Teil des primären Endpunkts oder als sekundären Endpunkt in klinischen Studien zur Herzinsuffizienz zu erheben.

Neben eindeutig als kardiovaskulär adjudizierten Hospitalisierungen kann in seltenen Fällen keine eindeutige Feststellung darüber getroffen werden, ob ein Ereignis kardiovaskulär bedingt ist. Die im SAP prädefinierte Annahme, dass alle nicht eindeutig bestimmten Ereignisse als kardiovaskulär zu werten sind, stellt eine häufige analytische Vorgehensweise und einen validen Umgang mit diesen Ereignissen dar [58].

Weltweit unterschiedliche Schwellenwerte für eine Hospitalisierung und ein zunehmender Druck, die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz zu senken, führen dazu, dass Patienten mit einer sich verschlimmernden Herzinsuffizienz zunehmend häufiger außerhalb von Krankenhäusern behandelt werden [58]. In diesem Kontext bemerkt die EMA, dass die Erfassung von ambulanten Notfallbehandlungen wegen einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz ohne Krankenhausaufenthalt auch als zusätzlicher Endpunkt oder Teil eines kombinierten Endpunkts erhoben werden kann [53]. Außerdem wird dadurch die Möglichkeit berücksichtigt, dass klinische Behandlungen vergleichbarer Herzinsuffizienz-Ereignisse aufgrund der Restriktionen der COVID-19-Pandemie zunehmend im ambulanten Bereich erfolgten. Somit stellt die Berücksichtigung von dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz zusätzlich zu Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz eine optimale Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse dar.

Damit ist der Endpunkt als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Die Gesamtmortalität ist ein harter Endpunkt und wird standardmäßig vom G-BA als patientenrelevant angesehen. Die durch den Endpunkt erfasste Veränderung des Überlebens stellt ein herausragendes Therapieziel dar und wurde in Nutzenbewertungen im therapeutischen Gebiet der Herzinsuffizienz vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt, um einen Zusatznutzen abzuleiten [77, 87, 88]. Bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Herzinsuffizienz schreitet die Kardiomyopathie schnell voran und führt häufig zu einem vorzeitigen Tod [10, 54, 55]. Aufgrund dessen ist der Endpunkt Gesamtmortalität bei Patienten mit einer ATTR-CM von höchster Patientenrelevanz. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Tafamidis in der Indikation ATTR-CM wurde der Endpunkt dementsprechend vom G-BA als patientenrelevant eingestuft und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [77].

Kardiovaskuläre Ereignisse, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, stellen eine relevante plötzliche Verschlechterung des Gesundheitszustands der betroffenen Patienten dar. Solche Komplikationen gehen in der Regel mit einer enormen Beeinträchtigung der Patienten durch krankheitsspezifische Symptome sowie der Notwendigkeit einer Notfallbehandlung und möglicher Hospitalisierungen einher. Eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz steht zudem in direktem Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung und ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [84-86], wobei dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz eine ähnliche Prognose hinsichtlich der Mortalitätsrate aufweisen [89]. Der

G-BA hat im Rahmen von Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz die Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz bereits als patientenrelevant eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [87, 90]. Der Endpunkt wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse ist somit als patientenrelevant in der Indikation ATTR-CM anzusehen.

Morbidität

Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz stellt in Kombination mit der Gesamtmortalität einen prädefinierten explorativen Endpunkt der Studie HELIOS-B dar. Die Einzelkomponente Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz erfasst die Häufigkeit der Hospitalisierungen jeglicher Ursache sowie der dringenden Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz und wird im Dossier zusätzlich zur Einzelkomponente wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse des primären Endpunkts dargestellt. Die Operationalisierung ist dabei analog, umfasst aber neben den kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen sowie Hospitalisierungen unbestimmter Ursache auch solche Ereignisse, die durch das CEC eindeutig als nicht kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen eingestuft wurden.

Validität

Die Validität der Erfassung von Hospitalisierungen und dringenden Arztbesuchen aufgrund einer Herzinsuffizienz ist bereits weiter oben beschrieben. Die Gesamthospitalisierung ist ein objektiver Endpunkt und wird häufig in klinischen Studien zu Herzinsuffizienz erhoben [82]. Sie stellt eine wichtige Erhebung der krankheitsspezifischen Morbidität von Patienten mit einer ATTR-CM dar, da deren klinische Symptome vielfältig ausgeprägt sein können [91] und durch diesen Endpunkt auch nicht-kardiale Hospitalisierungen abgebildet werden. Aufgrund der Operationalisierung ist der Endpunkt daher als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Die Gesamthospitalisierung ist patientenrelevant, da sie eine erhebliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes abbildet, der einen Krankenhausaufenthalt erfordert. Die Gesamthospitalisierung wurde zudem bereits in mehreren Verfahren des G-BA als patientenrelevant bewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, unter anderem auch im vorliegenden Indikationsgebiet [77, 87, 90]. Wie bereits weiter oben erwähnt, sind dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz ebenfalls als patientenrelevante Ereignisse anzusehen.

Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT

Operationalisierung

Der 6MWT ist ein gut etabliertes Instrument zur Erfassung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer Herzinsuffizienz und wird regelmäßig an Herz-Kreislauf-Zentren

durchgeführt [59, 92]. Dabei wird unter standardisierten Bedingungen die Wegstrecke gemessen, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten zurücklegen kann. Die Erhebung des 6MWT in der Studie HELIOS-B wurde möglichst von demselben, verblindeten und zertifizierten Mitarbeiter eines Studienzentrums auf einer dafür genehmigten Strecke und möglichst zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Dazu wurde der Mitarbeiter gemäß dem entsprechenden Studienhandbuch und in Übereinstimmung mit den Leitlinien der *American Thoracic Society* [93] geschult und die Durchführung von einem spezialisierten Anbieter zentral überwacht. Nach Möglichkeit sollte die Durchführung des 6MWT nicht durch den Prüfarzt oder den für die Behandlung des Patienten zuständigen Mitarbeiter erfolgen.

Der 6MWT wurde beim Screening, zu Baseline und alle sechs Monate während der DB-Phase erhoben. Im Rahmen des Screenings wurden die Patienten durch das Personal vor Ort mit dem Zweck und der Durchführung des 6MWT vertraut gemacht. Diese Einweisung konnte bei Bedarf zu anderen Zeitpunkten der Studie wiederholt werden. An einem Behandlungstag musste der 6MWT vor der Verabreichung der Studienmedikation absolviert werden. Patienten, die während der Studie hospitalisiert wurden, mussten nach dem Krankenhausaufenthalt mindestens zwei Wochen warten, bevor sie einen 6MWT durchführten. Darüber hinaus sollten Patienten, die sich aufgrund eines äußeren Faktors (z. B. Grippe, verstauchter Knöchel, gezerrte Rückenmuskulatur) an dem geplanten Untersuchungstermin für den 6MWT nicht wohlfühlten, den Test nach Möglichkeit auf einen anderen Tag innerhalb von ca. sieben Tagen des zulässigen Untersuchungszeitraums verschieben.

Für die Analyse im Dossier wird die mittlere Veränderung des 6MWT zu Monat 30 gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt.

Validität

Der 6MWT ist ein valides Instrument zur objektiven Einschätzung der funktionellen Leistungsfähigkeit und der Prognose der Erkrankung bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz [59, 60]. Demnach ist der Endpunkt geeignet, um den Verlust der Leistungsfähigkeit durch die Krankheitsprogression bei Patienten mit einer ATTR-CM, die im Laufe der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln, zu erfassen [10]. Außerdem erfolgte die Erhebung des 6MWT in der Studie HELIOS-B unter standardisierten Untersuchungsbedingungen, um den Einfluss von potenziellen Verzerrungsfaktoren zu minimieren. Aufgrund der Operationalisierung ist der Endpunkt 6MWT daher als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Da Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aufgrund der reduzierten Leistungsfähigkeit in ihren alltäglichen Aktivitäten massiv eingeschränkt sind, stellt der 6MWT als Maß für die derzeitige Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer ATTR-CM einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Auch die EMA sieht den 6MWT als geeigneten Test zur Erfassung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz an [53]. Entsprechend wurde der 6MWT vom G-BA bereits als patientenrelevant zur Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation ATTR-CM anerkannt [77].

Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse

Operationalisierung

Die NYHA-Klassifikation ist ein etabliertes klinisches Bewertungssystem zur Einteilung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen anhand der Symptombelastung der Patienten. Die Einteilung erfolgt in vier Klassen (I–IV) und wurde im Studienprotokoll folgendermaßen beschrieben:

- NYHA I: Keine Symptome. Gewöhnliche körperliche Aktivitäten wie Gehen und Treppensteigen verursachen keine Müdigkeit oder Dyspnoe.
- NYHA II: Symptome bei normaler körperlicher Aktivität. Schnelles Gehen oder Treppensteigen, Bergaufgehen, Gehen oder Treppensteigen nach den Mahlzeiten, bei kaltem Wetter, bei Wind oder unter emotionalem Stress verursachen übermäßige Müdigkeit oder Dyspnoe.
- NYHA III: Symptome bei weniger als normaler körperlicher Aktivität. Das Gehen von ein bis zwei Häuserblocks in der Ebene und das Steigen von mehr als einer Treppe unter normalen Bedingungen führen zu übermäßiger Müdigkeit oder Dyspnoe.
- NYHA IV: Symptome im Ruhezustand. Unfähigkeit, eine körperliche Tätigkeit ohne Ermüdung oder Dyspnoe auszuüben.

Die Bestimmung der NYHA-Klasse in der Studie HELIOS-B erfolgte zum Screening sowie alle sechs Monate während der DB-Phase.

Im Dossier wird die Veränderung der NYHA-Klasse zu Monat 30 gegenüber Baseline dargestellt. Die Veränderung der NYHA-Klasse wird dabei in die Kategorien „stabil/verbessert“ vs. „verschlechtert“ eingeteilt.

Validität

Die Einteilung der Patienten in eine bestimmte NYHA-Klasse erfolgt durch den Prüfarzt anhand der für die jeweilige Klasse *a priori* beschriebenen Symptomlast und wird zur Bestimmung der Prognose bei einer ATTR-Amyloidose mit kardialer Beteiligung eingesetzt [18, 76]. Aufgrund ihrer prognostischen Relevanz stellt die NYHA-Klassifizierung ein international anerkanntes Instrument zur Erfassung des Therapieerfolgs und der Therapiesteuerung dar. Auch einschlägige Leitlinien zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz orientieren sich an der Ausprägung der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassen [28, 58]. Die EMA-Leitlinie für klinische Studien zur chronischen Herzinsuffizienz empfiehlt die Erhebung der NYHA-Klasse als Endpunkt zur Bestimmung der Symptombelastung [54]. Außerdem stellt die NYHA-Klasse einen etablierten Standard dar und sollte immer dokumentiert werden, um Vergleiche zwischen Studien zu ermöglichen. Damit ist die Validität der NYHA-Klassifizierung als belegt anzusehen.

Patientenrelevanz

In Anbetracht der Tatsache, dass Patienten mit einer fortschreitenden ATTR-CM eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickeln [54], bedeutet eine Erhöhung der NYHA-Klasse

eine spürbare Zunahme der Symptomlast und Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit und ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz. Zudem zeigt eine höhere NYHA-Klasse ein höheres Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer ATTR-CM an [94]. In weiteren Studien wurde die eindeutige Assoziation der NYHA-Klasse mit der Mortalität, aber auch mit Hospitalisierungen, der Progression der Erkrankung und der Lebensqualität gezeigt [84, 95, 96]. Die Einteilung der Herzinsuffizienz-bedingten Symptome in NYHA-Klassen stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt im Indikationsgebiet der ATTR-CM dar.

Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums

Operationalisierung

Die Schwere der voranschreitenden Kardiomyopathie kann anhand der ATTR-Amyloidose-Stadien klassifiziert werden. Dieses Einteilungssystem wurde speziell für die ATTR-CM entwickelt und basiert auf objektiven biologischen Messungen, die das Ausmaß der Organverletzung bei betroffenen Patienten widerspiegeln [18]. Patienten mit einer ATTR-CM werden basierend auf den NT-proBNP- und eGFR-Werten in die folgenden Stadien eingeteilt:

- Stadium 1 (geringes Risiko): NT-proBNP $\leq$ 3.000 ng/L und eGFR $\geq$ 45 mL/min/1,73 m^2
- Stadium 2 (mittleres Risiko): alle Patienten, die die Kriterien für Stadium 1 oder 3 nicht erfüllen
- Stadium 3 (höheres Risiko): NT-proBNP > 3.000 ng/L und eGFR < 45 mL/min/1,73 m^2

Dieses Klassifizierungs-System unterscheidet zwischen Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von ungefähr sechs Jahren (Stadium 1), vier Jahren (Stadium 2) bzw. zwei Jahren (Stadium 3) [18]. Während der Studie HELIOS-B wurde das ATTR-Amyloidose-Stadium zu Baseline und alle sechs Monate danach erhoben.

Im Dossier wird die Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums zu Monat 30 gegenüber Baseline dargestellt. Das ATTR-Amyloidose-Stadium wird dabei in die Kategorien „stabil/verbessert“ und „verschlechtert“ eingeteilt.

Validität

Die Klassifizierung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und der eGFR ist ein validiertes Verfahren, um die Progression der Kardiomyopathie in der vorliegenden Indikation zu erfassen [18].

Patientenrelevanz

Die Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums steht in direkten Zusammenhang mit der kardialen Symptomlast und der Überlebenszeit der Patienten [18]. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen fortschreitendem ATTR-Amyloidose-Stadium (d. h. einer Verschlechterung der Krankheit) und abnehmender Lebensqualität bei Patienten mit einer ATTR-CM beobachtet. Insbesondere korrelierte ein höheres ATTR-Amyloidose-Stadium statistisch signifikant mit niedrigeren Werten des patientenberichteten KCCQ und EQ-5D

sowie mit höheren Werten im *Major Depression Inventory* (MDI), was auf eine verminderte Lebensqualität oder eine erhöhte psychische Belastung hinweist [97]. Die Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums ist demzufolge als patientenrelevant zu bewerten.

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

Operationalisierung

Der allgemeine Gesundheitszustand wird anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bewertet. Bei der Erhebung der EQ-5D-VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand anhand einer vertikalen Skala von 20 cm mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (optimaler Gesundheitszustand) ein [98]. In der Studie HELIOS-B wurde die EQ-5D-VAS zur Baseline-Visite sowie zu Monat 12, 24 und 30 erhoben. Im Dossier wird die mittlere Veränderung der EQ-5D-VAS zu Monat 30 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Die EQ-5D-VAS gilt als weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes und valides patientenberichtetes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Die EQ-5D-VAS wurde für die deutsche Bevölkerung hinreichend validiert und ist ein vom G-BA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [99], auch in der Indikation ATTR-CM [77].

Patientenrelevanz

Der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten wird erheblich durch die belastende, krankheitsbedingte Symptomatik beeinflusst. Eine vom Patienten selbst berichtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes deutet auf eine Reduzierung der belastenden Krankheitssymptome hin. Eine Reduzierung der Symptomatik und eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind patientenrelevant.

Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I

Operationalisierung

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden unter einer Kardiomyopathie, die eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Manifestation der ATTR-Amyloidose darstellt. Herzversagen ist eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten [7, 64]. Deshalb wurden die Studienteilnehmer während der Studie HELIOS-B bezüglich des Fortschritts der kardialen Manifestation und der Herzschädigung untersucht. Dazu wurde die Serumkonzentration der kardialen Biomarker NT-proBNP und Troponin I zu Baseline und zu verschiedenen Behandlungszeitpunkten (u. a. zu Monat 30) in einem zentralen Labor bestimmt. Diese Biomarker zeigen nicht nur den Verlauf, sondern auch die Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz an, auch bei einer ATTR-Amyloidose [55, 65, 100].

Validität

Die Serumspiegel von NT-proBNP und Troponin I wurden mittels objektiver laboratorischer Untersuchungen bestimmt. Die Untersuchung des Serumspiegels dieser kardialen Marker ist

zur Beurteilung des Ausmaßes der Herzschädigung durch die ATTR-Amyloidose validiert und wird breit eingesetzt [18, 65, 66, 100].

Patientenrelevanz

Da die Kardiomyopathie eine der Haupttodesursachen der Patienten mit einer ATTR-CM darstellt [10, 54, 55, 101], hat die Untersuchung des Ausmaßes der Herzschädigung einen hohen Stellenwert bei der Überwachung der Krankheitsprogression [18, 65, 66, 100]. Hierbei wird die Messung der kardialen Biomarker NT-proBNP und Troponin I empfohlen, welche bei kardialem Stress und einer Schädigung des kardialen Gewebes gehäuft ausgeschüttet werden. Die Serumspiegel von NT-proBNP und Troponin I gelten als unabhängige prognostische Faktoren in Bezug auf die kardiale Morbidität und das Gesamtüberleben, sowohl bei der kardialen Amyloidose als auch speziell bei der ATTR-Amyloidose [21, 65-67]. Dabei gilt für das NT-proBNP der Schwellenwert von > 3.000 ng/L als indikativ für eine kardiale Symptomverschlechterung [21]. Auch in einer Auswertung der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose in der Studie APOLLO konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem NT-proBNP-Wert von > 3.000 ng/L ein fast 20-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen [102].

Da die Kardiomyopathie eine schwerwiegende klinische Manifestation der ATTR-Amyloidose darstellt, ist die Verbesserung des Ausmaßes der Herzschädigung, gemessen anhand des Serumspiegels von NT-proBNP und Troponin I, als patientenrelevant zu erachten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS

Operationalisierung

Der KCCQ ist ein 23 Items umfassender Fragebogen zur Selbsteinschätzung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der an einer Herzinsuffizienz leidenden Patienten [69]. Der Fragebogen beinhaltet Fragen zu Herzinsuffizienz-Symptomen, Auswirkungen auf die körperliche und soziale Funktion sowie zur Auswirkung der Herzinsuffizienz auf die Lebensqualität in insgesamt sechs Domänen: Symptome (Symptomlast und Häufigkeit der Symptome), körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität, soziale Einschränkung, Selbstwirksamkeit und Symptomstabilität. Zusätzlich zu dein Einzeldomänen lässt sich der KCCQ-OSS als Gesamtsummenscore darstellen, der aus dem Mittelwert der Domänen Symptome (Symptomlast und -häufigkeit), körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und soziale Einschränkungen gebildet wird. Der Recall-Zeitraum beträgt zwei Wochen. Die Werte der einzelnen Domänen sowie des Gesamtsummenscores werden auf eine Skala von 0–100 transformiert, wobei höhere Werte für einen besseren Zustand des Patienten stehen. Der KCCQ-Fragebogen wurde zu Baseline und alle sechs Monate während der DB-Phase erhoben.

Im Dossier wird die mittlere Veränderung des KCCQ-OSS zu Monat 30 gegenüber Baseline dargestellt. Zudem werden die Anteile der Patienten mit einer Veränderung des Skalenwertes des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte zu Monat 30 gegenüber Baseline zwischen beiden Studienarmen miteinander verglichen.

Validität

Der KCCQ-OSS stellt ein globales Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zusammenhang mit einer Kardiomyopathie dar [69, 70]. Die Validität des KCCQ-Fragebogens wurde in mehreren Studien zu kardialen Erkrankungen einschließlich der Herzinsuffizienz bestätigt [69, 73, 103-106]. Da Patienten mit einer ATTR-CM im Laufe der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln, ist dementsprechend der KCCQ-Fragebogen auch zur Erfassung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ATTR-CM geeignet. In einer britischen Studie bei Patienten mit einer ATTR-CM konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS in den ersten 24 Monaten nach der Diagnose verschlechtert [17]. Dies bestätigten auch bisherige klinische Studien in der ATTR-CM (APOLLO-B [27], ATTR-ACT [107] und ATTRibute-CM [42]), bei denen in der jeweiligen Placebo-Gruppe eine Abnahme des KCCQ-OSS im Laufe der Zeit festgestellt wurde. Da sich die Symptomlast und die daraus resultierende Lebensqualität im Laufe der Zeit bei Patienten mit einer ATTR-CM verschlechtern [17, 97, 107], ist die Abnahme des KCCQ-OSS als valide und konsistent zu betrachten. Die Validität des KCCQ-OSS wurde auch vom G-BA in der Indikation ATTR-CM bestätigt [77].

Ergebnisse aus Studien zur Herzinsuffizienz legen nahe, dass eine Veränderung des Skalenwertes des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte als klinisch relevant gewertet werden kann [71-73].

Patientenrelevanz

In zahlreichen Studien wurde bereits belegt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit einer ATTR-CM stark beeinträchtigt ist [17, 108, 109]. Entsprechend ist die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität neben klinischen Endpunkten eines der zentralen Therapieziele bei dieser Erkrankung [61]. Der Fragebogen KCCQ dient der Selbsteinschätzung der Herzinsuffizienz-Patienten zu körperlichen Einschränkungen, Symptomen, Eigenständigkeit, sozialer Beeinträchtigung und gesundheitsbezogener Lebensqualität [69] und erfasst somit für Patienten mit einer ATTR-CM relevante Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Endpunkt KCCQ-OSS ist daher als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität einzustufen, was auch vom G-BA im vorliegenden Indikationsgebiet bestätigt wurde [77].

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

Operationalisierung

Patienten mit einer ATTR-CM können auch Symptome einer Polyneuropathie aufweisen. Aufgrund dessen kann eine spezifische Behandlung der Amyloidose bei Patienten mit einer ATTR-CM auch einen Einfluss auf die polyneuropathische Symptomatik und die damit assoziierte Lebensqualität haben. Um dies zu erfassen, wurde der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen erhoben, bei dem Patienten mit einer ATTR-Amyloidose bewerten, wie sich die krankheitsbedingte Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden auswirkt.

Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen besteht aus insgesamt 35 Fragen in fünf Subdomänen, welche zum einen Fragen zur Symptomatik und zum anderen Fragen zu Alltagsaktivitäten umfassen. Diese Subdomänen beinhalten Fragen zu Symptomen (acht Fragen), Physischen Funktionen/Großen Nervenfasern (15 Fragen), Kleinen Nervenfasern (vier Fragen), Autonomen Funktionen (drei Fragen) und Alltagsaktivitäten (fünf Fragen). Die Antworten der Patienten werden in Punkte überführt, sodass ein Gesamtwert generiert wird. Der Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert ist je nach Antwortmöglichkeit abhängig von einem distinkten Punkteverteilungs-Algorithmus, sodass die Spanne des Gesamtwertes insgesamt -4 Punkte bis 136 Punkte umfassen kann. Dabei implizieren kleinere Summenwerte eine geringere Symptomatik und eine bessere Lebensqualität als höhere Summenwerte.

Im Folgenden werden die Teile des Norfolk-QoL-DN sowie die Punkteverteilung näher beschrieben [98, 110]:

- Bewertung der Symptomatik: Die Fragen 1 bis 7 zielen auf die Wahrnehmung neuropathischer Symptome ab (neuropathisches Symptom wahrnehmbar: 1 Punkt; neuropathisches Symptom nicht wahrnehmbar: 0 Punkte).
- Bewertung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens: Fragen 8 bis 35 bewerten die Fähigkeit, trotz der Erkrankung Alltagsaktivitäten ausführen zu können. Die Patienteneinschätzungen der eigenen Fähigkeiten in den Fragen 8 bis 30 sowie 33 bis 35 werden anhand einer 5-Punkte-Verteilung bewertet (problemlos: 0 Punkte bis starke Probleme: 4 Punkte). Die Punkteverteilung von Frage 31 ist abhängig von der entsprechenden Antwortmöglichkeit (exzellent: -2 Punkte; sehr gut: -1 Punkt; gut: 0 Punkte; ausreichend: 1 Punkt; schlecht: 2 Punkte). Auch die Punkteverteilung von Frage 32 ist abhängig von der entsprechenden Antwortmöglichkeit (viel besser: -2 Punkte; etwas besser: -1 Punkt; gleichbleibend: 0 Punkte; etwas schlechter: 1 Punkt; viel schlechter: 2 Punkte).
- Subdomänen und Punkte-Algorithmus: Der Gesamtwert und die fünf Subdomänen werden wie in Tabelle 4-7 dargestellt summiert.

Tabelle 4-7: Bildung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes und der Subdomänen

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

Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wird zu Baseline und während der DB-Phase zu Monat 6, 12, 24 und 30 erhoben. Im Dossier wird die mittlere Veränderung des Gesamtwertes zu Monat 30 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Bei dem Norfolk-QoL-DN-Fragebogen handelt es sich um ein Messinstrument, das für Patienten in Deutschland sowohl mit Polyneuropathie als auch im Speziellen für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie validiert ist und in verschiedenen klinischen Studien in der Indikation bereits angewendet wurde [25, 26, 111-114]. Der Norfolk-QoL-DN wurde in vergangenen Verfahren durch den G-BA der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet, und die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Norfolk-QoL-DN wurde vom G-BA als geeignet und valide zur Bewertung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie anerkannt [99, 115]. Da auch Patienten mit einer vorwiegend kardialen Manifestation der ATTR-Amyloidose zusätzlich an einer Polyneuropathie leiden können, ist der Fragebogen demnach auch für das vorliegende Anwendungsgebiet geeignet, um die Folgen der polyneuropathischen Symptomatik auf die Lebensqualität abzubilden.

Patientenrelevanz

Die Stabilisierung der die Patienten belastenden Symptomatik und die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität, einhergehend mit dem Erhalt der Autonomie durch die Fähigkeit zur Ausführung von alltäglichen Aktivitäten, sind oberste Therapieziele bei der Behandlung der Patienten mit einer kontinuierlich fortschreitenden ATTR-Amyloidose. Durch die Selbstbeantwortung des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens können die betroffenen Patienten mit einer ATTR-Amyloidose selbst die für sie relevanten Änderungen der Symptomatik und die Einschränkungen ihrer Alltagsaktivitäten bewerten. Die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität, gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens, ist patientenrelevant, was vom G-BA mehrfach bestätigt wurde [99, 115, 116].

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Als ein UE in der Studie HELIOS-B gilt jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung musste dabei nicht bestehen.

Die UE werden standardisiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Kodierungssystem (Version 23.0) klassifiziert und unter Verwendung von *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) nach MedDRA je Behandlungsgruppe angegeben.

Im vorliegenden Dossier wird die prädefinierte deskriptive Analyse von UE dargestellt. In die Auswertung gingen alle Ereignisse ein, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation in der

DB-Phase und bis zur ersten Dosis in der OLE (bei Patienten, die in die OLE eingetreten sind) bzw. bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (bei Patienten, die die Studie abgebrochen oder nach der DB-Phase beendet haben) aufgetreten sind oder sich verschlimmert haben.

Die Bewertung der Schweregrade sowie von SOC und PT durch die Prüfärzte erfolgte nach im Studienprotokoll präspezifizierten Kriterien, sodass eine einheitliche Einstufung des Schweregrads an allen Studienzentren gewährleistet war.

Es werden die Gesamtraten jeglicher UE und schwerer UE, sowie die Gesamtraten der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Tod führten, dargestellt. Zusätzlich werden diese Ereignisse auch auf Ebene der SOC und PT abgebildet.

Des Weiteren werden UE entsprechend der Definition folgender *Standardised MedDRA Queries* (SMQ) als UE von speziellem Interesse (UESI) dargestellt:

- Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche
- Akutes Nierenversagen – Enger und breiter Umfang
- Maligne oder unspezifizierte Tumoren
- Herzinsuffizienz – Enger und breiter Umfang
- *Torsade de Pointes*/QT-Verlängerung – Enger und breiter Umfang

Außerdem werden folgende weitere UESI dargestellt:

- Herzrhythmusstörungen gemäß *High Level Group Term* nach MedDRA (HLGT)
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Augenerkrankungen

Validität
Die Erhebung der UE ist aufgrund der Operationalisierung grundsätzlich valide.

Patientenrelevanz
Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung stellt die Verringerung von Nebenwirkungen einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar.

Die während der Behandlungsdauer beobachteten UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit einer Therapie mit Vutrisiran bei Patienten mit einer ATTR-CM.

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie HELIOS-B basierend auf dem *Full Analysis Set* (FAS) für die Gesamtpopulation sowie dem FAS für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Mono-FAS). Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten haben. Das Mono-FAS umfasst alle Patienten im FAS, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden. Patienten wurden entsprechend der Behandlung, auf die sie randomisiert wurden, analysiert.

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) für die Gesamtpopulation bzw. des SAF für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Mono-SAF). SAF und Mono-SAF enthalten alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben. Dabei umfasst das Mono-SAF alle Patienten im SAF, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben. Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden, aber während der DB-Phase eine beliebige Menge Vutrisiran erhielten, wurden innerhalb des SAF dem Vutrisiran-Arm zugewiesen.

Auswertung der Endpunkte

Die statistische Auswertung der im Rahmen der Studie HELIOS-B erfassten und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.1) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran wird im Folgenden beschrieben. Die in diesem Dossier dargestellten Analysen des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basieren auf den im SAP der Studie HELIOS-B prädefinierten Analysen.

Kontinuierliche Endpunkte

Die statistischen Analysen des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basieren auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen.

Fehlende Werte in der Veränderung des 6MWT gegenüber Baseline aufgrund des Fortschreitens der ATTR-Amyloidose und einer damit einhergehenden Unfähigkeit zu laufen oder aufgrund des Todes wurden als Mittelwert von 20 Zufallsstichproben imputiert. Dabei basierte die Imputation auf den schlechtesten 10 % der bei der Visite beobachteten Werte desselben Behandlungsarms und derselben Subgruppe „Tafamidis-Behandlung zu Baseline“, begrenzt durch die ungünstigste Veränderung des Patienten (Wert 0 minus Wert zu Baseline). Nach der Imputation wurde die Veränderung des 6MWT zu Monat 30 gegenüber Baseline unter Verwendung eines MMRM-Modells analysiert. Für den KCCQ-OSS wurde im Todesfall eine Imputation des schlechtesten Ergebnisses auf Domänenebene durchgeführt und die Änderung

im Gesamtscore gegenüber Baseline aus den Veränderungen des imputierten Domänenscores abgeleitet.

In den Ergebnistabellen wird, soweit nicht anders vermerkt, die Änderung zu Baseline als *Least Squares* (LS) *Mean* mit der Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) für jede Behandlungsgruppe zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) und eines zweiseitigen p-Werts quantifiziert.

Für die Endpunkte der Veränderung des NT-proBNP und Troponin I wird das geometrische Mittel ± SEM (*Standard Error of the Mean*) für jede Behandlungsgruppe zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Dazu wurde eine logarithmische Transformation der Daten vorgenommen, auf deren Basis auch das MMRM-Modell berechnet wurde. Die Änderung zu Baseline wird als adjustierter geometrischer Änderungsfaktor (*Geometric Mean Fold Change*, GMFC) und der Behandlungseffekt als adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (*Geometric Fold Change Ratio*, GFCR*;* Vutrisiran/Placebo) unter Angabe des 95 %-KI ausgedrückt.

Außerdem werden sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation Liniendiagramme der jeweiligen Endpunktwerte im Studienverlauf dargestellt.

Binäre Endpunkte

Binäre Analysen umfassen den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des jeweiligen Endpunkts zu Monat 30. Dabei wurden die Ereignisse in die Kategorien „stabil/verbessert“ und „verschlechtert“ eingeteilt.

Für den Endpunkt NYHA-Klasse wurden fehlende Werte, mit Ausnahme fehlender Werte aufgrund von Tod, durch multiple Imputation unter der Annahme *Missing at Random* (MAR) imputiert. Der Behandlungseffekt für die NYHA-Klasse wurde gemäß SAP durch die *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH)-Methode analysiert und nach dem Baseline-Wert des NT-proBNP stratifiziert. Die Gesamtpopulation wurde zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert.

Fehlende Werte für den Endpunkt ATTR-Amyloidose-Stadium wurden als Werte in der Kategorie „verschlechtert“ imputiert. Das ATTR-Amyloidose-Stadium wurde für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation mittels Fishers Exaktem Test analysiert, und für die Gesamtpopulation mittels CMH-Modell stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline.

Für die Endpunkte „Veränderung der NYHA-Klasse“ und „Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums“ wurden die adjustierte Risikodifferenz und der Standardfehler aus allen Datensätzen nach der Rubin-Regel kombiniert, um den Behandlungsunterschied, das 95 %-KI und den p-Wert für den Anteil der Patienten mit stabilen oder verbesserten Werten zu ermitteln. Die tabellarische Ereignisdarstellung enthält eine deskriptive Zusammenfassung, einschließlich des Anteils an Patienten mit stabilen/verbesserten oder verschlechterten Werten, sowie die Veränderung zu Monat 30 gegenüber Baseline.

Wie in klinischen Studien üblich, waren für die Auswertung von UE deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-B prädefiniert. Dementsprechend ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.

Zähldaten

Kombinierter Endpunkt „Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“

Der kombinierte primäre Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen wurde entsprechend dem präspezifizierten *Andersen-Gill*-Modell analysiert. Das Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe, den Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, die NYHA-Klasse, die Altersgruppe sowie den Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten. Die Analyse der Gesamtpopulation wurde zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert. Der Behandlungsunterschied wird mittels *Hazard Ratio* (HR) unter Angabe des 95 %-KI und des entsprechenden p-Werts angegeben. Zusätzlich wird die Anzahl der Ereignisse der Einzelkomponenten sowie der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Neben der tabellarischen Darstellung werden für diesen Endpunkt auch Kurven der mittleren kumulativen Ereignisraten für die Gesamtpopulation und die Vutrisiran-Monotherapiepopulation einschließlich der Angabe der Patientenzahl mit einem Ereignis dargestellt.

Einzelkomponente „Gesamtmortalität“ des primären Endpunkts sowie sekundärer Endpunkt „Gesamtmortalität (bis 42 Monate)“

Für *Time-to-Event* (TTE)-Analysen dieser Endpunkte wurde der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basierend auf einem Log-Rank-Test, der nach der NT-proBNP-Gruppe zu Baseline stratifiziert wurde, berechnet. Das *Hazard Ratio* (HR) wurde mittels eines *Cox Proportional Hazards*-Modells mit der Behandlung, dem Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, der NYHA-Klasse, der Altersgruppe und dem Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten geschätzt und unter Angabe des 95 %-KI dargestellt. Die Analyse der Gesamtpopulation wurde zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis innerhalb der DB-Phase sowie das HR mit 95 %-KI und p-Wert angegeben. Für den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität zu Monat 42 umfassen die Ereignisse neben der DB-Phase auch Überlebensdaten bis zu 6 Monate der OLE. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung werden für diesen Endpunkt Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation und die Vutrisiran-Monotherapiepopulation einschließlich der Angabe der Patientenzahl mit einem Ereignis dargestellt.

Einzelkomponenten „Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ sowie „Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz“

Die Ergebnisdarstellung dieser Wirksamkeitsendpunkte umfasst Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Placebo und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt wird durch das relative Ratenverhältnis (*Relative Rate Ratio*, RRR) unter Angabe des 95 %-KI

dargestellt, wobei das RRR mittels einem Poisson-Regressionsmodell berechnet wurde, mit der Behandlung, dem Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, der NYHA-Klasse, der Altersgruppe und dem Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten und adjustiert nach der Ereignis-Nachbeobachtungszeit. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung als Kovariaten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[7] werden.

[6] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[7] 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.

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

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

In der systematischen Recherche wurde nur die Studie HELIOS-B im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert; eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wird eine Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen mit alternativer Definition der Gesamtmortalität ohne den Einbezug von Herztransplantation und Implantation eines LVAD dargestellt. Dabei handelt es sich um eine im Studienprotokoll präspezifizierte Sensitivitätsanalyse zur Darstellung der Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts. Hierbei werden also nur tatsächlich verstorbene Patienten als Todesfälle erfasst. Im Übrigen

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

gleicht diese Operationalisierung der primären Auswertung des primären Endpunkts. Diese prädefinierte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Kontext der Nutzenbewertung übliche Definition der Gesamtmortalität und wird aufgrund ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung von Vutrisiran 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 sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Im Rahmen der systematischen Recherche nach RCT mit Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM konnte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Kriterien für den Einschluss von Studien keine Studie identifiziert werden, die Vutrisiran direkt mit der zVT Tafamidis vergleicht. Daher wird die zulassungsbegründende placebokontrollierte Phase-3-Studie HELIOS-B als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Nutzens von Vutrisiran in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Die Ergebnisse der Studie HELIOS-B sind nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Dementsprechend liefern auch etwaige Subgruppenanalysen keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf den Zusatznutzen und wurden entsprechend nicht im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

[9] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[10] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[14, 15, 16]

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

[14] 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.
[15] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[16] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
HELIOS-B	ja, pivotale Studie	ja	Randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase; Vutrisiran vs. Placebo) abgeschlossen[a]	30–36-monatige randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase; Vutrisiran vs. Placebo)[a]	Interventionsgruppe: Vutrisiran Vergleichsgruppe: Placebo
a: Die Studie HELIOS-B ist eingeteilt in eine 30–36-monatige randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase), in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Placebo randomisiert wurden, mit einer sich anschließenden OLE, die bis zu zwei Jahre andauert, sowie einer Nachbeobachtung bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran. DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*)					

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

Stand der Information: 07.05.2025

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

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

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

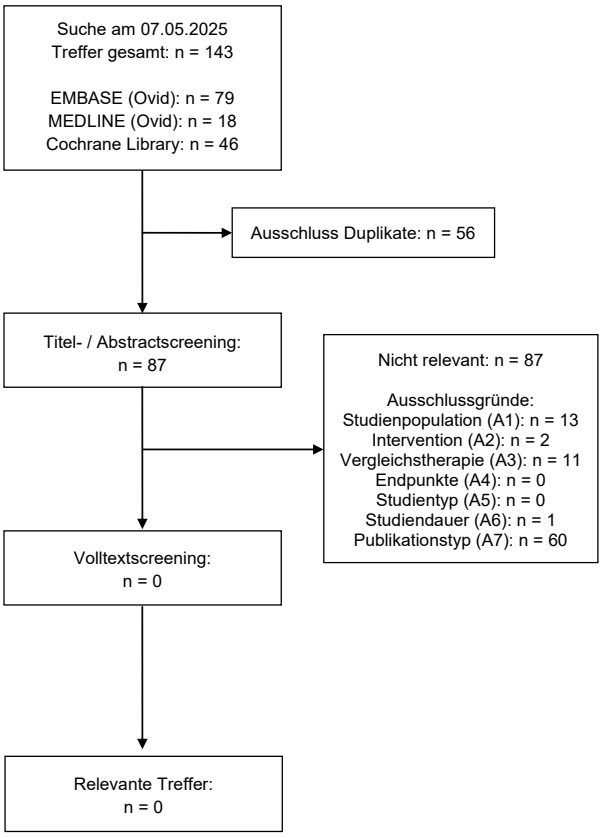


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisiert kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HELIOS-B[b]	*clinicaltrials.gov:* NCT04153149 [117]	ja	ja	30–36-monatige randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase; Vutrisiran vs. Placebo) abgeschlossen[c]
	EU-CTR: EudraCT 2019-003153-28 [118]			
	WHO ICTRP: PER-040-20 [117] NCT04153149 [117]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Es konnten keine Studien identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers ermöglichen. Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wird daher als bestverfügbare Evidenz die pivotale Phase-3-Studie HELIOS-B ergänzend beschrieben.

c: Die Studie HELIOS-B ist eingeteilt in eine 30–36-monatige randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase), in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Placebo randomisiert wurden, mit einer sich anschließenden OLE, die bis zu zwei Jahre andauert, sowie einer Nachbeobachtung bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran.

DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); WHO ICTRP: *WHO International Clinical Trials Registry Platform*

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

Im Rahmen der Recherche vom 07.05.2025 in den genannten Studienregistern konnten keine Studien identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers ermöglichen. Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wird daher als bestverfügbare Evidenz die pivotale Phase-3-Studie HELIOS-B ergänzend beschrieben.

Für die Studie HELIOS-B wurde am 07.05.2025 außerdem eine Recherche in dem Suchportal der EMA sowie in der AMIce-Datenbank durchgeführt. Dabei konnte kein Treffer in dem Suchportal der EMA identifiziert werden. In der AMIce-Datenbank wurde die Studie HELIOS-B zwar identifiziert, allerdings lag kein Ergebnisbericht vor.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)
HELIOS-B	nein	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

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

Bei der Recherche auf der Internetseite des G-BA am 07.05.2025 konnte kein relevanter Treffer identifiziert werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
HELIOS-B[e]	ja	ja	nein	ja [119]	ja [117, 118, 120]	ja [3]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Es konnten keine Studien identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers ermöglichen. Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wird daher als bestverfügbare Evidenz die pivotale Phase-3-Studie HELIOS-B ergänzend beschrieben

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

Vorbemerkung: Darstellung der Studie HELIOS-B in diesem Dossier

Im Rahmen der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurden keine aktiv kontrollierten Studien identifiziert, die Vutrisiran direkt mit der zVT Tafamidis vergleichen.

In der randomisierten, placebokontrollierten pivotalen Phase-3-Studie HELIOS-B konnten Patienten, die zu Baseline bereits eine zulassungskonforme Tafamidis-Therapie erhielten, in beiden Behandlungsarmen der Studie Tafamidis als Hintergrundtherapie zwar fortsetzen, jedoch war das Design der Studie HELIOS-B nicht darauf ausgelegt, einen therapeutischen Effekt von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis zu untersuchen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Behandlung mit Tafamidis zu Baseline. Die Studie war innerhalb des Stratums, welches Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielt, nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Behandlungsunterschiede nachzuweisen – etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten erhielten Tafamidis als Hintergrundtherapie. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stabil auf Tafamidis eingestellt waren, bereits vor Beginn der Studie einen gewissen medizinischen Nutzen aus der fortlaufenden Therapie mit Tafamidis gezogen hatten, so dass der Spielraum für weitere Verbesserungen unter Vutrisiran gegebenenfalls eingeschränkt war. Zudem wäre ein Behandlungsvergleich gegenüber der Placebo-Gruppe aufgrund des patientenindividuell unterschiedlichen Zeitpunkts der Tafamidis-Initiierung vor Studienbeginn verzerrt. Insgesamt würde daher ein Behandlungsvergleich innerhalb des Stratums mit Tafamidis als Hintergrundtherapie keine adäquate Beurteilung des therapeutischen Effekts von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis für die vorliegende Nutzenbewertung erlauben. Vielmehr könnte ein solcher Vergleich auf Grundlage der Studienergebnisse einer Selektionsverzerrung zugunsten von Tafamidis unterliegen, da die Patienten in dieser Subgruppe bereits vor Studienbeginn Tafamidis durchschnittlich mehr als ein Jahr lang erhalten hatten und entsprechend gut auf diese Medikation eingestellt waren. Dies deutet darauf hin, dass Patienten, die Tafamidis nicht vertragen oder schlecht darauf angesprochen haben, in der Subgruppe der Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie möglicherweise selektiv unterrepräsentiert sind. Eine solche Selektionsverzerrung liegt für Vutrisiran dagegen nicht vor, da Patienten erst zu Studienbeginn auf Vutrisiran eingestellt wurden.

Die Studie HELIOS-B war auch nicht auf einen Therapievergleich der Tafamidis-naiven Teilpopulation der Vutrisiran-Gruppe mit der Teilpopulation der Placebo-Gruppe, die eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhielt, ausgelegt. Ein Vergleich dieser beiden Teilpopulationen würde über beide Strata hinweg erfolgen und daher zu einem Bruch der Randomisierung führen. Dadurch unterläge dieser Behandlungsvergleich erheblichen methodischen Limitationen und würde keine für die Nutzenbewertung von Vutrisiran verwertbare Evidenz liefern. Wie oben bereits erläutert, kann zudem eine Selektionsverzerrung bei Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Tafamidis eingestellt waren, nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem konnten gemäß Studienprotokoll Tafamidis-naive Patienten auch noch im Studienverlauf nach Entscheidung des Prüfarztes eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis beginnen (Tafamidis-Drop-In), wobei nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen ein Therapiebeginn mit Tafamidis innerhalb der ersten zwölf Monate nach Studienbeginn nicht geplant oder absehbar war. Aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunkts des Beginns der Tafamidis-Therapie im Falle eines Drop-Ins ist auch in dieser Patientengruppe keine adäquate Beurteilung des therapeutischen Effekts von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis möglich.

Unter Berücksichtigung der Anforderungen für die Nutzenbewertung liegt in der Studie HELIOS-B keine direkt vergleichende Evidenz für Vutrisiran gegenüber der zVT vor. Als bestverfügbare Evidenz zum medizinischen Nutzen von Vutrisiran werden daher in diesem Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie HELIOS-B ergänzend beschrieben. Diese Darstellung erfolgt auf Basis des Studienberichts sowie des SAP der Studie HELIOS-B und umfasst prädefinierte Analysen der Gesamtpopulation sowie der Vutrisiran-Monotherapie-population [119]. Auf die Durchführung weiterführender Analysen für die Nutzenbewertung wurde verzichtet, da diese keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf den Zusatznutzen liefern.

In den folgenden Abschnitten werden das Design und die Patientenpopulation der Studie HELIOS-B näher charakterisiert.

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HELIOS-B	Pivotale Phase-3-Studie, RCT, multi-zentrisch, international, randomisiert, kontrolliert, doppelblind, Parallel-gruppen-design	Erwachsene (18–85 Jahre) mit einer dokumen-tierten Diagnose einer ATTR-Amyloidose mit Kardio-myopathie (ATTR-CM), klassifiziert als hereditäre ATTR-CM oder Wildtyp-ATTR-CM NYHA-Klasse I–III*	Vutrisiran: N = 326 Placebo: N = 329	Screening: 45 Tage Randomisiert kontrollierte doppelblinde Phase: 30–36 Monate *Database Lock* für die Primär-analyse: 14.06.2024 OLE bis zu 2 Jahre Nachbeobach-tung bis zu 1 Jahr nach der letzten Gabe von Vutrisiran	87 Studienzentren in 26 Ländern weltweit; Länder mit mindestens 10 Patienten: USA, Vereinigtes Königreich, Spanien, Deutschland, Frankreich, Australien, Japan, Niederlande, Portugal, Argentinien, Schweden, Norwegen, Dänemark, Belgien und Österreich Studienbeginn: 26.11.2019 Randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase; Vutrisiran vs. Placebo) abgeschlossen, OLE derzeit laufend	Primärer Endpunkt: • Kombinierter Endpunkt aus Gesamt-mortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen Sekundäre Endpunkte: • 6MWT zu Monat 30 • KCCQ-OSS zu Monat 30 • Gesamtmortalität bis Monat 42 • NYHA-Klasse zu Monat 30 Explorative Endpunkte: • Kombinierter Endpunkt aus Gesamt-mortalität, wiederkehrenden Gesamt-hospitalisierungen und dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz • ATTR-Amyloidose-Stadium • EQ-5D-VAS • NT-proBNP und Troponin I • Norfolk-QoL-DN Sicherheitsendpunkte: • UE • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von speziellem Interesse

* Patienten mit einer NYHA-Klasse III wurden nur dann in die Studie HELIOS-B eingeschlossen, wenn sie gleichzeitig ein ATTR-Amyloidose-Stadium < 3 (definiert als NT-proBNP > 3.000 ng/L und eGFR < 45 mL/min) aufwiesen.

6MWT: 6-Minuten Gehtest; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale*; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Studie	**Vutrisiran-Gruppe**	**Placebo-Gruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
HELIOS-B	Subkutane Injektion von 25 mg Vutrisiran alle drei Monate (q3m) für bis zu 36 Monate in der DB-Phase und bis zu zwei Jahre in der OLE	Subkutane Injektion von Placebo alle drei Monate (q3m) für bis zu 36 Monate in der DB-Phase In der OLE erhalten alle Placebo-randomisierten Patienten 25 mg Vutrisiran q3m für bis zu 2 Jahre	Begleitmedikation: • Einnahme von Vitamin A in beiden Behandlungsgruppen während der DB-Phase, der OLE und der Nachbeobachtung. • Patienten in beiden Studienarmen erhielten eine patientenindividuelle supportive Therapie zur symptomatischen Behandlung von auftretenden kardialen Ereignissen. • Nicht erlaubt war die begleitende Einnahme von Diflunisal, TTR-senkenden Mitteln wie Patisiran oder Inotersen, Ursodeoxycholsäure / Tauroursodeoxycholsäure / Doxycyclin, Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblockern sowie die Einnahme von klinischen Prüfpräparaten (abgesehen von Vutrisiran). • Gemäß Studienprotokoll durften in beiden Studienarmen Patienten eingeschlossen werden, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten (ca. 40 % pro Studienarm). Diese Patienten waren angehalten, ihre Tafamidis-Behandlung für die Dauer der Studie fortzusetzen, sofern es nach Ansicht des Prüfarztes medizinisch angemessen war. • Patienten, die zu Baseline Tafamidis-naiv waren, konnten im Verlauf der Studie mit einer Tafamidis-Therapie beginnen, wenn Tafamidis in dem jeweiligen Land für die ATTR-CM zugelassen und kommerziell verfügbar war (sog. Tafamidis-Drop-In-Patienten). Die Auswahlkriterien sahen jedoch vor, dass nur Patienten eingeschlossen werden konnten, bei denen der Prüfarzt nicht beabsichtigte oder voraussah, dass sie während der Screening-Zeit und der ersten 12 Monate nach Randomisierung eine aktive Therapie mit Tafamidis beginnen würden.

ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); q3m: alle drei Monate

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-B: Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
Demographische Charakteristika zu Baseline				
Alter (Jahre)				
MW (SD)	75,5 (7,2)	75,2 (6,3)	76,3 (6,8)	75,5 (6,4)
Median (min; max)	77 (45; 85)	76 (46; 85)	77,5 (46; 85)	76 (53; 85)
Altersgruppe (Jahre), n (%)				
< 65	27 (8,3)	20 (6,1)	10 (5,1)	11 (5,5)
65 bis < 75	96 (29,4)	114 (34,8)	63 (32,1)	69 (34,7)
≥ 75	203 (62,3)	194 (59,1)	123 (62,8)	119 (59,8)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	299 (91,7)	306 (93,3)	178 (90,8)	183 (92,0)
Weiblich	27 (8,3)	22 (6,7)	18 (9,2)	16 (8,0)
Abstammung, n (%)				
Weiß	277 (85,0)	275 (83,8)	169 (86,2)	169 (84,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	23 (7,1)	24 (7,3)	10 (5,1)	11 (5,5)
Asiatisch	18 (5,5)	19 (5,8)	12 (6,1)	15 (7,5)
Nicht berichtet	6 (1,8)	8 (2,4)	3 (1,5)	2 (1,0)
Andere	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (1,0)	2 (1,0)
Ethnie, n (%)				
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	298 (91,4)	304 (92,7)	171 (87,2)	179 (89,9)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	22 (6,7)	16 (4,9)	21 (10,7)	16 (8,0)
Nicht berichtet	5 (1,5)	7 (2,1)	4 (2,0)	3 (1,5)
Nicht bekannt	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Region, n (%)				
Europa	206 (63,2)	198 (60,4)	160 (81,6)	156 (78,4)
USA	81 (24,8)	83 (25,3)	5 (2,6)	1 (0,5)
Rest der Welt	39 (12,0)	47 (14,3)	31 (15,8)	42 (21,1)
Krankheitscharakteristika zu Baseline				
ATTR-Amyloidose-Typ, n (%)				
wtATTR-Amyloidose	289 (88,7)	289 (88,1)	173 (88,3)	174 (87,4)
hATTR-Amyloidose	37 (11,3)	39 (11,9)	23 (11,7)	25 (12,6)
Jahre seit Diagnose der ATTR-Amyloidose				
MW (SD)	1,35 (1,57)	1,52 (1,63)	1,03 (1,27)	1,16 (1,28)
Median (min; max)	0,86 (0,0; 11,1)	1,03 (0,0; 10,8)	0,5 (0,0; 8,3)	0,63 (0,0; 6,2)

Patientencharakteristika	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
Alter beim erstmaligen Einsetzen von Symptomen der ATTR-Amyloidose, n (%)				
MW (SD)	73,5 (7,5)	73,1 (6,7)	74,3 (7,3)	73,4 (6,7)
Median (min; max)	75 (35; 85)	74 (44; 85)	75 (35; 85)	75 (52; 85)
Tafamidis-Behandlung n (%)				
Nein	196 (60,1)	199 (60,7)	196 (100)	199 (100)
Ja	130 (39,9)	129 (39,3)	0	0
Zeit vom Beginn der Tafamidis-Therapie bis zum Beginn des Studienmedikaments (Monate)				
MW (SD)	12,25 (10,81)	13,07 (10,06)		
Median (min; max)	9,18 (1,1; 65,3)	11,30 (1,1; 65,5)	N/A	N/A
NYHA-Klasse, n (%)				
I	49 (15,0)	35 (10,7)	15 (7,7)	12 (6,0)
II	250 (76,7)	258 (78,7)	172 (87,8)	169 (84,9)
III	27 (8,3)	35 (10,7)	9 (4,6)	18 (9,0)
NT-proBNP (ng/L)				
Median (min; max)	2020,5 (322,0; 8892,0)	1801 (317,0; 7988,0)	2402 (370,0; 8892,0)	1865 (335,0; 7988,0)
NT-proBNP, n (%)				
> 2.000 ng/L	165 (50,6)	147 (44,8)	115 (58,7)	92 (46,2)
> 3.000 ng/L	99 (30,4)	86 (26,2)	73 (37,2)	54 (27,1)
Troponin I (ng/L)				
Median (min; max)	71,9 (10,0; 8712,0)	65,2 (10,0; 30827,7)	76,25 (10,0; 2304,2)	62,2 (10,0; 30827,7)
eGFR (mL/min/1,73 m^2)				
Median (min; max)	64,0 (28; 205)	65,0 (26; 152)	64,0 (28; 205)	65,0 (26; 152)
ATTR-Amyloidose-Krankheitsstadium, n (%)				
Stadium 1	208 (63,8)	229 (69,8)	113 (57,7)	138 (69,3)
Stadium 2	100 (30,7)	87 (26,5)	68 (34,7)	55 (27,6)
Stadium 3	18 (5,5)	12 (3,7)	15 (7,7)	6 (3,0)

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); wtATTR-Amyloidose: Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-B: Krankengeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
SOC	Vutrisiran (N=326) n (%)	Placebo (N=328) n (%)	Vutrisiran (N=196) n (%)	Placebo (N=199) n (%)
Mindestens eine Erkrankung	326 (100,0)	328 (100,0)	196 (100,0)	199 (100,0)
Herzerkrankungen	324 (99,4)	325 (99,1)	195 (99,5)	198 (99,5)
Erkrankungen des Nervensystems	214 (65,6)	229 (69,8)	123 (62,8)	131 (65,8)
Gefäßerkrankungen	207 (63,5)	221 (67,4)	119 (60,7)	128 (64,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	212 (65,0)	216 (65,9)	115 (58,7)	123 (61,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	194 (59,5)	202 (61,6)	108 (55,1)	109 (54,8)
Augenerkrankungen	187 (57,4)	201 (61,3)	104 (53,1)	107 (53,8)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	142 (43,6)	156 (47,6)	79 (40,3)	86 (43,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	123 (37,7)	146 (44,5)	49 (25,0)	67 (33,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	133 (40,8)	143 (43,6)	67 (34,2)	76 (38,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	105 (32,2)	127 (38,7)	52 (26,5)	66 (33,2)
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	131 (40,2)	114 (34,8)	66 (33,7)	64 (32,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	102 (31,3)	99 (30,2)	49 (25,0)	48 (24,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (25,8)	88 (26,8)	45 (23,0)	48 (24,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	63 (19,3)	74 (22,6)	25 (12,8)	37 (18,6)
Psychiatrische Erkrankungen	65 (19,9)	73 (22,3)	38 (19,4)	34 (17,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	46 (14,1)	60 (18,3)	14 (7,1)	25 (12,6)
Endokrine Erkrankungen	35 (10,7)	59 (18,0)	18 (9,2)	28 (14,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	58 (17,8)	51 (15,5)	26 (13,3)	23 (11,6)
Untersuchungen	42 (12,9)	48 (14,6)	23 (11,7)	26 (13,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	42 (12,9)	33 (10,1)	22 (11,2)	16 (8,0)
Erkrankungen des Immunsystems	35 (10,7)	33 (10,1)	12 (6,1)	15 (7,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	33 (10,1)	32 (9,8)	16 (8,2)	13 (6,5)

SOC	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326) n (%)	Placebo (N=328) n (%)	Vutrisiran (N=196) n (%)	Placebo (N=199) n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen	28 (8,6)	30 (9,1)	19 (9,7)	18 (9,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	26 (8,0)	24 (7,3)	13 (6,6)	7 (3,5)
Soziale Umstände	9 (2,8)	2 (0,6)	4 (2,0)	1 (0,5)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (0,3)	0	0	0

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-B: Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATC	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326) n (%)	Placebo (N=328) n (%)	Vutrisiran (N=196) n (%)	Placebo (N=199) n (%)
High-Ceiling-Diuretika	294 (90,2)	308 (93,9)	176 (89,8)	187 (94,0)
Antithrombotische Mittel	300 (92,0)	307 (93,6)	176 (89,8)	183 (92,0)
Virale Impfstoffe	202 (62,0)	226 (68,9)	115 (58,7)	137 (68,8)
Mittel die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	200 (61,3)	215 (65,5)	115 (58,7)	137 (68,8)
Andere Kalium sparende Mittel	181 (55,5)	196 (59,8)	114 (58,2)	120 (60,3)
Beta-Adrenorezeptorantagonisten	173 (53,1)	195 (59,5)	107 (54,6)	123 (61,8)
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	187 (57,4)	182 (55,5)	105 (53,6)	94 (47,2)
Andere Herzmittel	178 (54,6)	179 (54,6)	48 (24,5)	50 (25,1)
Andere Analgetika und Antipyretika	155 (47,5)	177 (54,0)	87 (44,4)	112 (56,3)
Antidiabetika, excl. Insuline	133 (40,8)	142 (43,3)	79 (40,3)	89 (44,7)
Gichtmittel	115 (35,3)	113 (34,5)	67 (34,2)	70 (35,2)
Mittel bei benigner Prostatahyperplasie	85 (26,1)	109 (33,2)	49 (25,0)	58 (29,1)
Betalactam-Antibiotika, Penicilline	98 (30,1)	108 (32,9)	63 (32,1)	79 (39,7)
Mittel gegen Obstipation	80 (24,5)	96 (29,3)	35 (17,9)	48 (24,1)
Opioide	98 (30,1)	96 (29,3)	54 (27,6)	54 (27,1)
ACE Hemmer, rein	78 (23,9)	94 (28,7)	58 (29,6)	65 (32,7)
Antiarrhythmika, Klasse I und II	80 (24,5)	87 (26,5)	31 (15,8)	37 (18,6)

ATC	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326) n (%)	Placebo (N=328) n (%)	Vutrisiran (N=196) n (%)	Placebo (N=199) n (%)
Corticosteriode zur systemischen Anwendung, rein	79 (24,2)	85 (25,9)	31 (15,8)	40 (20,1)
Kalium	67 (20,6)	84 (25,6)	28 (14,3)	40 (20,1)
Hypnotika und Sedativa	73 (22,4)	82 (25,0)	34 (17,3)	39 (19,6)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	82 (25,2)	81 (24,7)	34 (17,3)	35 (17,6)
Multivitamine, rein	66 (20,2)	79 (24,1)	26 (13,3)	33 (16,6)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), rein	66 (20,2)	74 (22,6)	35 (17,9)	44 (22,1)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	72 (22,1)	71 (21,6)	38 (19,4)	35 (17,6)
Multivitamine, Kombinationen	77 (23,6)	67 (20,4)	47 (24,0)	44 (22,1)

Dargestellt ist die Begleitmedikation, zusammengefasst nach pharmakologischen Untergruppen des ATC-Codes, die für mindestens 20 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppe berichtet wurden.

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie

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

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

Charakterisierung der Studie HELIOS-B

Studiendesign

Die Studie HELIOS-B ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Placebo randomisiert wurden. Die randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase; Vutrisiran vs. Placebo) dauerte bis zu 36 Monate und wurde mit dem *Database Lock* zum 14.06.2024 abgeschlossen. An die

DB-Phase schließt sich eine offene, bis zu zwei Jahre dauernde OLE an, in der alle Studienteilnehmer Vutrisiran erhalten.

Die Studienteilnehmer wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mithilfe einer *Interactive Response Technology* (IRT) unter Berücksichtigung der folgenden Stratifizierungsfaktoren: Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein), ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp (hATTR- vs. wtATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie) sowie NYHA-Klasse I oder II und Alter < 75 Jahre vs. alle anderen.

Studienpopulation

Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit einer hATTR-CM oder wtATTR-CM. Dementsprechend wurden in die Studie HELIOS-B Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit einer hATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (hATTR-CM) oder einer wtATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (wtATTR-CM) eingeschlossen.

Die demographischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika zu Baseline sowie die Krankengeschichte der Patienten sind in den Behandlungsgruppen der beiden Analysepopulationen weitestgehend ausgeglichen (Tabelle 4-15, Tabelle 4-16). Der Anteil der Patienten mit einer wtATTR-Amyloidose lag bei allen Analysepopulationen (Gesamtpopulation, Vutrisiran-Monotherapiepopulation) bei etwa 88 % und der Anteil der hATTR-Patienten bei ungefähr 12 %. Die NYHA-Klassen waren zu Baseline wie folgt in der Studienpopulation verteilt: 15 % bzw. 7,7 % der Vutrisiran-Gruppe und 10,7 % bzw. 6,0 % in der Placebo-Gruppe der Gesamtpopulation bzw. der Vutrisiran-Monotherapiepopulation hatten eine NYHA-Klasse I. Der größte Anteil der Patienten hatte eine NYHA-Klasse II mit 76,7 % bzw. 87,8 % in der Vutrisiran-Gruppe und 78,7 % bzw. 84,9 % in der Placebo-Gruppe der Gesamtpopulation bzw. Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Patienten mit einer NYHA-Klasse III (und einem ATTR-Amyloidose-Stadium < 3 nach Gillmore et al. [18]) umfassten 8,3 % und 4,6 % in der Vutrisiran Gruppe sowie 10,7 % und 9,0 % in der Placebo-Gruppe der Gesamtpopulation und der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Die Verteilung der NYHA-Klassen innerhalb der jeweiligen Analysepopulation ist weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-15).

Des Weiteren wurden Patienten mit einem NT-proBNP-Wert zwischen 300 ng/L und 8.500 ng/L eingeschlossen. Die medianen Werte zu Baseline in der Gesamtpopulation lagen bei 2.020,5 ng/L im Vutrisiran-Arm und bei 1.801 ng/L im Placebo-Arm. In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation lagen die Baseline-Werte im Median bei 2.402 ng/L in der Vutrisiran-Gruppe und bei 1.865 ng/L in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-15).

Intervention und Vergleichstherapie

In der DB-Phase erhielten die Studienteilnehmer im Interventionsarm 25 mg Vutrisiran alle drei Monate (q3m) für bis zu 36 Monate als subkutan verabreichte Injektion. Die Gabe von Vutrisiran in der Studie HELIOS-B erfolgte daher gemäß der Zulassung [1]. Im Kontrollarm erhielten die Studienteilnehmer ein entsprechendes Placebo (Natriumchlorid 0,9 % w/v für subkutane Verabreichung), das der Verblindung diente. Zusätzlich zur Studienmedikament

erhielten alle Patienten während des Behandlungszeitraums die empfohlene Tagesdosis Vitamin A [1].

Zusätzlich konnten Patienten beider Studienarme eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhalten. Gemäß Einschlusskriterium 4.b konnten dabei Patienten eingeschlossen werden, die bereits zu Baseline auf Tafamidis eingestellt waren. Diese Patienten sollten Tafamidis während der gesamten Studiendauer weiter einnehmen, sofern dies nach Ansicht des Prüfarztes medizinisch vertretbar war. Insgesamt 130 (39,9 %) Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und 129 (39,3 %) Patienten im Placebo-Arm erhielten Tafamidis zu Baseline (Tabelle 4-15). Der Zeitraum von der erstmaligen Aufnahme der Tafamidis-Therapie bis zum Beginn der Studienbehandlung in HELIOS-B war höchst variabel und betrug zwischen 1,1 und 65,3 Monate (Median: 9,2 Monate) für Patienten im Vutrisiran-Arm und zwischen 1,1 und 65,5 Monate (Median: 11,3 Monate) im Placebo-Arm. Patienten, die zu Baseline Tafamidis-naiv waren, konnten im Verlauf der Studie mit einer zulassungskonformen Tafamidis-Therapie beginnen, wenn Tafamidis in dem jeweiligen Land für ATTR-CM zugelassen und kommerziell verfügbar war (sog. Tafamidis-Drop-In). Die Auswahlkriterien sahen jedoch vor, dass nur Patienten eingeschlossen werden konnten, bei denen der Prüfarzt nicht beabsichtigte oder voraussah, dass sie während der Screening-Zeit und der ersten zwölf Monate nach Randomisierung eine aktive Therapie mit Tafamidis beginnen würden. In der DB-Phase hatten 85 (21,5 %) Patienten, die zu Baseline kein Tafamidis erhielten, einen Tafamidis-Drop-In (Vutrisiran: n = 44 (33,4 %); Placebo: n = 41 (20,6 %)), am häufigsten aufgrund eines möglichen klinischen Nutzens oder einer Krankheitsprogression.

Zur symptomatischen Behandlung von auftretenden kardialen Ereignissen erhielten Patienten als Begleittherapie in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle supportive Therapie nach aktuellem klinischem Wissensstand. In der Studie wurde gewährleistet, dass die Patienten alle notwendigen verschreibungspflichtigen Medikamente, pflanzlichen Präparate, rezeptfreie Medikamente, Vitamine und Mineralien erhalten können. Nicht erlaubt war lediglich die Einnahme von Diflunisal, TTR-senkenden Mitteln wie Patisiran oder Inotersen, Ursodeoxycholsäure / Tauroursodeoxycholsäure / Doxycyclin, Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker sowie klinischen Prüfpräparaten (abgesehen von Vutrisiran). In Tabelle 4-17 sind alle in der Studie verabreichten Begleitmedikationen dargestellt, zusammengefasst nach pharmakologischen Untergruppen des ATC-Codes, die für mindestens 20 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppe berichtet wurden. Besonders hervorzuheben ist der begleitende Einsatz von Diuretika (v.a. Schleifen- bzw. *High-Ceiling*-Diuretika) und antithrombotischen Substanzen bei ca. 90 % der Studienpatienten. Diese Arzneimittel gehören zum Repertoire der Standardtherapien bei einer Herzinsuffizienz. Darüber hinaus erhielt etwa ein Drittel der Patienten während der DB-Phase eine Begleittherapie mit einem SGLT2-Inhibitor, die seit kurzem empfohlen werden, um das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zu senken und die kardiovaskuläre Morbidität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und erhaltener oder leicht reduzierter Ejektionsfraktion zu mindern [121].

Endpunkte

Die Studie HELIOS-B ist eine laufende Studie, deren randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase) abgeschlossen ist. Die Primäranalyse ist mit *Database Lock* zum 14.06.2024 abgeschlossen. Der abschließende Studienbericht dazu ist auf den 30.08.2024 datiert.

Der medizinische Nutzen von Vutrisiran im vorliegenden Dossier wird anhand von prädefinierten patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit beschrieben, die im Studienbericht der Studie HELIOS-B dargestellt wurden (Details zu Endpunkten und statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Als prädefinierte primäre Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-B die Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer ATTR-CM in Bezug auf die kombinierte Reduktion der Gesamtmortalität und wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Außerdem wurde in sekundären Endpunkten die Wirksamkeit von Vutrisiran in Bezug auf die Leistungsfähigkeit (6MWT), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS), die Gesamtmortalität bis 42 Monate und den Schweregrad der Herzinsuffizienz-Symptomatik (NYHA-Klasse) untersucht. Des Weiteren wurden explorative Endpunkte zur Wirksamkeit von Vutrisiran beispielsweise hinsichtlich des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS), des Schweregrads der Kardiomyopathie (ATTR-Amyloidose-Stadium) sowie des Ausmaßes der Herzschädigung (Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I) und der Lebensqualität von Patienten mit Neuropathie (Norfolk-QoL-DN) erhoben. Sicherheitsendpunkte wurden in der Studie HELIOS-B deskriptiv untersucht.

Die zugrunde liegenden Daten bis Monat 30 oder während der DB-Phase (30–36 Monate) sowie der Analyse der Gesamtmortalität bis Monat 42 (einschließlich sechs Monate der OLE) sind die für die Zulassung von Vutrisiran in der Europäischen Union (EU) relevanten Daten.

Analysepopulationen und Exposition

Die Wirksamkeitsendpunkte werden anhand der FAS- und der mono-FAS-Populationen dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Vutrisiran: N = 326; Placebo: N = 328). Die Sicherheitsparameter werden anhand der entsprechenden Sicherheitspopulation SAF (Vutrisiran: N = 326; Placebo: N = 328) dargestellt, die alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten. Die mono-FAS- (Vutrisiran: N = 196; Placebo: N = 199) bzw. mono-SAF-Population (Vutrisiran: N = 196; Placebo: N = 199) umfasst alle Patienten der FAS- bzw. SAF-Population, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer ist in beiden Studienarmen der Gesamtpopulation mit 30,7 Monaten (Median: 35,8 Monate) in der Vutrisiran-Gruppe und 30,1 Monaten (Median: 33,8 Monate) in der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation ist im Vutrisiran-Arm mit 28,9 Monaten (Median:

33,3 Monate) und im Placebo-Arm mit 28,6 Monaten (Median: 33,2 Monate) nahezu identisch. Die Beobachtungsdauer des primären Endpunkts während der DB-Phase war in der Vutrisiran- bzw. Placebo-Gruppe der Gesamtpopulation mit 31,8 Monaten (Median: 35,8 Monate) bzw. 30,8 Monaten (Median: 35,7 Monate) vergleichbar. Dies gilt auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation mit einer Beobachtungsdauer von 30,3 Monaten (Median: 33,4 Monate) unter Vutrisiran bzw. mit 29,5 Monaten (Median: 33,2 Monate) unter Placebo.

Zeitraum und Dauer der Studiendurchführung

Die Studie umfasst einen 45-tägigen Screening-Zeitraum, eine 30–36-monatige randomisiert placebokontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase), sowie eine sich daran anschließende OLE, die bis zu zwei Jahre andauern kann, und eine Nachbeobachtungszeit von bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden entweder zu Monat 30, während der abgeschlossenen DB-Phase (33–36 Monate) oder bis Monat 42 (einschließlich sechs Monate der OLE) analysiert.

Die Studie HELIOS-B wurde am 26. November 2019 initiiert und dauert in der OLE bis heute an. Der primäre Datenschnitt erfolgte am 08. Mai 2024 und umfasst die prädefinierten Analysen der DB-Phase, die auch der Ergebnisdarstellung im vorliegenden Dossiermodul zugrunde liegen. Der *Database Lock* erfolgte zum 14.06.2024.

Die in HELIOS-B eingeschlossene Studienpopulation weist einen vergleichsweise geringen Anteil an Patienten mit einer NYHA-Klasse III sowie niedrigere durchschnittliche NT-proBNP-Werte als früher durchgeführte klinische Studien in der Indikation ATTR-CM auf. So hatten in der Studie ATTR-ACT für den Wirkstoff Tafamidis (Studienzeitraum: 12/2013 – 02/2018) fast ein Drittel der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine NYHA-Klasse III und der mediane NT-proBNP-Wert lag bei ungefähr 3.000 ng/L [41, 122]. Darüber hinaus zeigt die Begleitbehandlung in der Studie HELIOS-B, dass die Patienten nicht nur teilweise Tafamidis, sondern darüber hinaus substanziell häufiger aktuell empfohlene Begleittherapien wie SGLT2-Inhibitoren und Diuretika erhielten [28, 121]. Damit spiegelt die Population der Studie HELIOS-B eine Patientenpopulation im zeitgemäßen Versorgungskontext wider, die tendenziell von einer früheren Diagnose und einem verbesserten Krankheitsmanagement profitiert und zu Therapiebeginn eine weniger fortgeschrittene Erkrankung aufweist.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das durchschnittliche Alter und der größere männliche Anteil der Patienten in der Studie HELIOS-B spiegeln die in der Versorgung beobachtete stärker ausgeprägte Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM bei Männern und Menschen in hohem Alter wider. In ähnlicher Weise ist auch der hohe Anteil von wtATTR-Patienten als häufigere Ätiologie der ATTR-CM repräsentativ.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie HELIOS-B trägt auch die oben beschriebene Patientenpopulation vor dem Hintergrund eines allgemein zeitgemäßen Versorgungskontextes dieser Studie bei. Die hier dargestellten Ergebnisse spiegeln daher den Behandlungseffekt von Vutrisiran wider, der bei heutigen Patienten in der klinischen Praxis erreicht werden kann.

Die Studie HELIOS-B wurde an 87 Studienzentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt, wobei die Mehrheit der Patienten in europäischen Zentren rekrutiert wurde. Der Anteil an Prüfungsteilnehmern, die an Studienzentren in Deutschland behandelt wurden, lag bei etwa 5,6 % (37 von insgesamt 655 randomisierten Patienten). Damit wurden die klinischen Prüfungen von Vutrisiran im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie HELIOS-B unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die allgemein mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergeht, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HELIOS-B	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studie HELIOS-B erfolgt anhand des in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbogens.

Bei der Studie HELIOS-B handelt es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Gruppen Vutrisiran oder Placebo randomisiert wurden, und die der bestmöglichen Evidenzstufe (Ib) zuzuordnen ist.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte verdeckt durch ein IRT. Der Patientenfluss ist klar und nachvollziehbar dargestellt. Patienten und behandelnde Personen sowie die Mitglieder des

CEC waren verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial für HELIOS-B auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.3 außerdem auch jeweils auf Ebene der einzelnen Endpunkte diskutiert.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	**Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-B**
Mortalität	• Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen o Gesamtmortalität (bis 42 Monate)
Morbidität	• Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz • Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT • Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse • Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums • Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS • Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und des Troponin I
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von speziellem Interesse (UESI)
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale*; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

4.3.1.3.1 Endpunkte – HELIOS-B

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine

Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	**Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen** Endpunktbeschreibung Dieser Endpunkt beschreibt die Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Reduktion der Todesfälle jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) und des Auftretens wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskuläre Hospitalisierungen und wiederkehrende, dringende nicht-stationäre Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) entsprechend den nachstehend aufgeführten vordefinierten Auswertungen dieser Parameter. *Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen* Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen stellt den primären Endpunkt der Studie HELIOS-B dar und umfasst die während der DB-Phase berichteten Ereignisse hinsichtlich der Gesamtmortalität und wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz). Alle während der DB-Phase erhobenen Ereignisse wurden in die Analyse des primären Endpunkts einbezogen. Für Patienten, die vor der primären Analyse des primären Endpunkts ihre Studienteilnahme beendeten, wurde keine Imputation vorgenommen. • Die Gesamtmortalität in der Studie HELIOS-B wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der im jeweiligen Studienarm gegebenen Medikation bis zum Tod durch jegliche Ursache. Alle Todesfälle wurden während der gesamten Studie im Rahmen der Erfassung von UE und SUE dokumentiert. Die Überlebensdaten bei Patienten, die in die OLE eintraten, wurden zum Datum der ersten OLE-Dosis zensiert, was je nach Zeitpunkt der Studienaufnahme der Patienten nach etwa 33 bis 36 Monaten eintrat. Bei Patienten, die nicht in die OLE eintraten, wurden die Überlebensdaten zum Zeitpunkt des letzten bekannten Lebensdatums oder nach 36 Monaten zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat. Für die Primäranalyse wurden Patienten, die eine Herztransplantation oder ein LVAD erhielten, zu den Todesfällen gezählt. Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der solche Ereignisse nicht berücksichtigt wurden. • Die Erhebung der kardiovaskulären Ereignisse umfasste wiederkehrende kardiovaskuläre Hospitalisierungen und wiederkehrende, dringende nicht-stationäre Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz gemäß den Kriterien der etablierten *2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials* [58]. Demnach sind Hospitalisierungen definiert als stationäre Aufenthalte, die eine Übernachtung erfordern. Als dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz wurden nicht-elektive Arztbesuche (einschließlich Hausbesuche) gezählt, bei denen die Herzinsuffizienz der Hauptgrund für den Besuch ist und bei denen Diuretika intravenös verabreicht werden müssen. Sollte in seltenen Fällen eine Hospitalisierung nicht eindeutig auf ein kardiovaskuläres oder nicht-kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen sein, wurden diese Hospitalisierungen gemäß SAP als Hospitalisierungen unbestimmter Ursache definiert, die in der primären Analyse den kardiovaskulären Ereignissen zugeordnet wurden. Alle Krankenhausaufenthalte und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz wurden während der gesamten Studie im Rahmen der Überwachung von UE und SUE aufgezeichnet. Während der DB-Phase wurden diese Ereignisse (Todesfälle, Hospitalisierungen und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) kontinuierlich durch ein unabhängiges *Clinical Events Committee* (CEC), welches gegenüber der zugewiesenen Behandlung des

jeweiligen Patienten verblindet ist, adjudiziert, um zu bestimmen, ob das jeweilige Ereignis als kardiovaskulär einzustufen ist.

Neben dem kombinierten Endpunkt umfasst die primäre Wirksamkeitsanalyse auch die Auswertungen der Einzelkomponenten Gesamtmortalität bzw. wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse.

Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen ohne Berücksichtigung der Ereignisse Herztransplantation oder LVAD in der Gesamtmortalität

Es handelt sich hierbei um eine im Studienprotokoll präspezifizierte Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts in einer alternativen Operationalisierung der Gesamtmortalität als Einzelkomponente des primären Endpunkts unter Ausschluss der Ereignisse Herztransplantation oder LVAD. Folglich wurden hierbei nur tatsächlich verstorbene Patienten als Todesfälle erfasst. Diese prädefinierte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Kontext der Nutzenbewertung übliche Definition der Gesamtmortalität und wird aufgrund ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung von Vutrisiran dargestellt.

Analyse der Gesamtmortalität (bis 42 Monate) als sekundärer Endpunkt

Diese Analyse umfasst die Auswertung der Gesamtmortalität über einen erweiterten Beobachtungszeitraum bis Monat 6 der OLE als sekundären Endpunkt der Studie HELIOS-B. Dabei wurden für Patienten, die in die OLE eintraten, die Überlebensdaten zum Zeitpunkt des letzten bekannten Lebensdatums oder sechs Monate nach der ersten OLE-Dosis zensiert, was in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten OLE-Dosis etwa 39 bis 42 Monate sind. Bei Patienten, die nicht in die OLE eintraten, wurden die Überlebensdaten auf das frühere Datum des letzten bekannten Lebens oder auf 42 Monate zensiert.

Ergebnisdarstellung

Primäre Analyse des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

- Gesamtzahl der Todesfälle jeglicher Ursache und/oder wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis in der DB-Phase
- Kumulative Ereignisraten in der DB-Phase
- Darstellung der Einzelkomponenten Gesamtmortalität (Anzahl an Ereignissen der Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingter Todesfälle, unbestimmter Todesfälle, nicht-kardiovaskulär bedingter Todesfälle, Herztransplantationen und LVAD) und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil an Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis, kardiovaskuläre Hospitalisierungen, unbestimmte Hospitalisierungen, dringende Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz, sowie die Ereignisrate) in der DB-Phase

Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts

- Gesamtzahl der Todesfälle jeglicher Ursache und/oder wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis in der DB-Phase

Gesamtmortalität (sekundärer Endpunkt)

- Anteil an Patienten mit einem Ereignis in der DB-Phase und bis zu sechs Monate der OLE
- Kumulative Inzidenzraten in der DB-Phase und bis zu 6 Monate der OLE

Statistische Analysemethode

Kombinierter Endpunkt

Der dargestellte kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen wurde entsprechend dem präspezifizierten Andersen-Gill-Modell (LWYY-Modell) [80] analysiert. Das Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe, den Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, die NYHA-Klasse, die Altersgruppe sowie den NT-proBNP-Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Analyse der Gesamtpopulation ist zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert. Der Behandlungsunterschied wird mittels *Hazard Ratio* (HR), unter Angabe der 95 %-KI und des entsprechenden p-Werts angegeben. Vorzeitige

	Studienabbrüche wurden nicht imputiert. Todesfälle, die nach Studienabbruch festgestellt wurden, wurden nicht in die Analyse des kombinierten Endpunkts einbezogen. Die primäre Analyse der Gesamtmortalität als Einzelkomponente umfasst alle während der DB-Phase erhobenen Überlebensdaten für die Vutrisiran- und die Placebo-Gruppe. Die Überlebenszeit für jeden Patienten wurde als die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum letzten Nachsorgetermin während der DB-Phase berechnet. Der Behandlungsunterschied der Einzelkomponente Gesamtmortalität wurde mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein) und NT-proBNP-Gruppe zu Baseline (≤ 3.000 ng/L vs. > 3.000 ng/L), analysiert. Für die Analyse der Vutrisiran-Monotherapiepopulation wurde nicht nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert. Alle erfassten Todesfälle wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der nach Behandlungs- und Studienabbruch eingetretenen Todesfälle. Das HR wird mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Behandlung, dem Typ der ATTR-Amyloidose, der NYHA-Klasse, der Altersgruppe und dem Baseline NT-proBNP als Kovariaten unter Angabe des 95 %-KI dargestellt. Die Analyse der Gesamtpopulation wurde zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert. Für die Einzelkomponente der wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignisse wurde eine statistische Analyse basierend auf einem Poisson-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse, Altersgruppe und NT-proBNP zu Baseline berechnet, wobei die Nachbeobachtungszeit des Ereignisses adjustiert wurde (d. h. diese Dauer wurde als *Offset* einbezogen). Der Behandlungseffekt wird durch das relative Ratenverhältnis (*Relative Rate Ratio*, RRR) unter Angabe des 95 %-KI dargestellt. Für die Analyse der Gesamtpopulation wurde auch die Tafamidis-Behandlung zu Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Tafamidis-Behandlung zu Baseline als Kovariaten berücksichtigt. *Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts* Die vorliegende Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts entspricht der primären Auswertung des kombinierten Endpunkts (siehe oben), jedoch ohne die Berücksichtigung der Ereignisse Herztransplantation oder Implantation eines LVAD als Todesfälle in der Komponente der Gesamtmortalität. Patienten mit einer Herztransplantation oder LVAD wurden bei Auftreten des Ereignisses zensiert. Im Übrigen gleicht diese Operationalisierung der primären Auswertung des primären Endpunkts. *Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt* Diese Analyse der Gesamtmortalität stellt einen sekundären Endpunkt der Studie HELIOS-B dar und umfasst alle Überlebensdaten, die über einen Zeitraum von 42 Monaten, d. h. die DB-Phase und bis sechs Monate nach Beginn der OLE, erfasst wurden. Aufgrund des variablen Nachbeobachtungsdesigns dieser Studie erhielten die in die OLE aufgenommenen Patienten ihre erste OLE-Dosis entweder in Monat 33 oder Monat 36 nach Studienbeginn, je nach Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die Studie. Auch Überlebensdaten, die nach Studienabbruch erfasst wurden, wurden in diese Analyse einbezogen. Zum Stichtag des Datenschnitts für die primäre Analyse wurden Patienten, die noch am Leben waren, aber noch keine 42 Monate lang erfasst werden konnten oder die die ersten sechs Monate der OLE noch nicht abgeschlossen hatten, zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch am Leben waren, zensiert.
ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; CEC: *Clinical Events Committee*; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); PH: *Proportional Hazards*; RCT: *Randomized Controlled Trial*; RRR: Relatives Ratenverhältnis (*Relative Rate Ratio*); SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen wird auf Grundlage der Einzelkomponenten eingeschätzt.

Bei der Endpunktkomponente „Gesamtmortalität“ handelt es sich um eine objektive Messgröße. Zudem waren alle Mitarbeiter und Patienten während der DB-Phase verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Die Endpunktkomponente „Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ beruht auf etablierten und objektiv messbaren Parametern, und die Ereignisse wurden durch das CEC adjudiziert. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten sowie das CEC verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential, sowohl für die Einzelkomponenten als auch für den kombinierten primären Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen, daher als niedrig eingestuft.

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

Kombinierter primärer Endpunkt

Tabelle 4-22: Ergebnisse des kombinierten primären Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Gesamtanzahl an Ereignissen, n	251	332	155	211
Gesamtmortalität[a]	51	69	36	46
Kardiovaskuläre Ereignisse	200	263	119	165
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	125 (38,3)	159 (48,5)	76 (38,8)	105 (52,8)
Gesamtmortalität	56 (17,2)	75 (22,9)	41 (20,9)	52 (26,1)
Kardiovaskuläre Ereignisse	112 (34,4)	133 (40,5)	66 (33,7)	87 (43,7)
Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[b] Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,718 [0,555; 0,929] 0,0118		0,672 [0,487; 0,929] 0,0162	

a: Die Gesamtmortalität berücksichtigt Herztransplantationen und LVAD als Ereignisse.

b: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels Andersen-Gill Modell (LWYY-Modell) [80], mit der Behandlungsgruppe, dem Typ der ATTR-Amyloidose, der NYHA-Klasse, der Altersgruppe sowie dem Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten. Die Analyse der Gesamtpopulation ist zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Ereignissen bzw. Patienten mit mindestens einem Ereignis; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*

In beiden Analysepopulationen traten Ereignisse der Gesamtmortalität (einschließlich Herztransplantation oder Einsatz eines LVAD) als auch wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse im Vutrisiran-Arm deutlich seltener auf als im Placebo-Arm (Tabelle 4-22). Auch der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis aus einer der beiden Komponenten war im Vutrisiran-Arm erheblich geringer als unter Placebo.

Die primäre Analyse des kombinierten primären Endpunkts zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für die Gesamtmortalität und das Auftreten wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse unter Vutrisiran gegenüber Placebo um 28 % in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,718 [0,555; 0,929]; p = 0,0118) und um 33 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,672 [0,487; 0,929]; p = 0,0162) (Tabelle 4-22 sowie Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3).

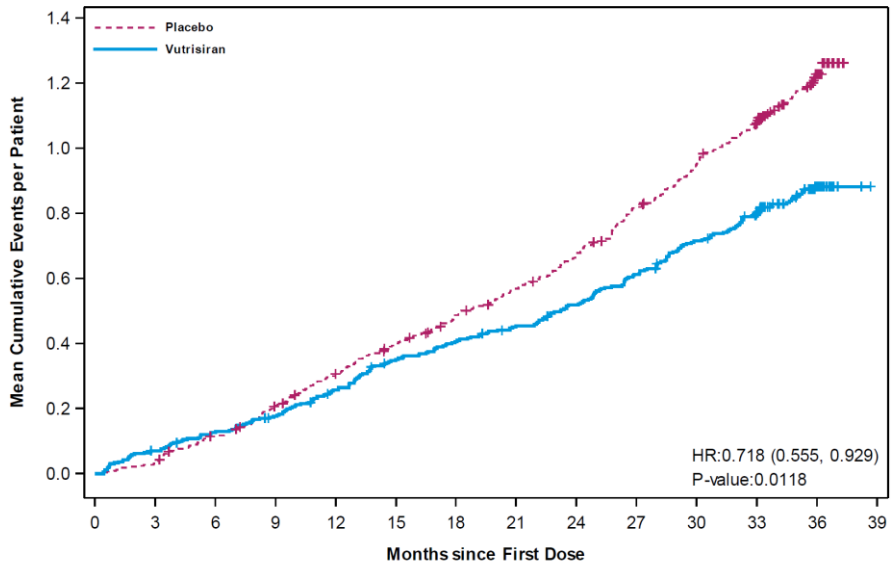


Abbildung 4-2: Kumulative Ereignisrate für die Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse (Gesamtpopulation)

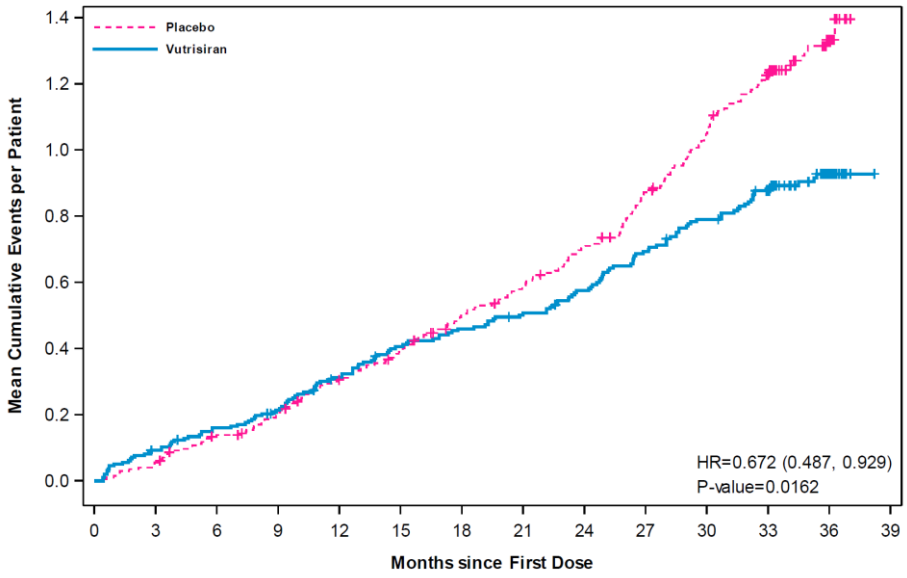


Abbildung 4-3: Kumulative Ereignisrate für die Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse (Vutrisiran-Monotherapie)

Sensitivitätsanalyse des kombinierten primären Endpunkts

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des kombinierten primären Endpunkts unter Ausschluss von Herztransplantationen und LVAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Gesamtanzahl an Ereignissen, n	248	328	155	210
Gesamtmortalität[a]	48	65	36	45
Kardiovaskuläre Ereignisse	200	263	119	165
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	124 (38,0)	156 (47,6)	76 (38,8)	105 (52,8)
Gesamtmortalität	48 (14,7)	65 (19,8)	36 (18,4)	45 (22,6)
Kardiovaskuläre Ereignisse	112 (34,4)	133 (40,5)	66 (33,7)	87 (43,7)
Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[b]				
Hazard Ratio [95 %-KI]	0,716 [0,553; 0,928]		0,675 [0,488; 0,933]	
p-Wert	0,0115		0,0174	

a: Herztransplantationen und LVAD zählen nicht als Ereignisse in der Gesamtmortalität. Patienten mit einer Herztransplantation oder LVAD werden bei Auftreten des Ereignisses zensiert.

b: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels Andersen-Gill Modell (LWYY-Modell) [80], mit der Behandlungsgruppe, dem Typ der ATTR-Amyloidose, der NYHA-Klasse, der Altersgruppe sowie dem Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten. Die Analyse der Gesamtpopulation ist zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Ereignissen bzw. Patienten mit mindestens einem Ereignis; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*

Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts, bei der Herztransplantationen und die Implantation eines LVAD nicht als Ereignisse im Rahmen der Gesamtmortalität gewertet wurden, zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Vutrisiran in beiden Analysepopulationen (Gesamtpopulation: HR [95 %-KI]: 0,716 [0,553; 0,928]; p = 0,0115; Vutrisiran-Monotherapiepopulation: HR [95 %-KI]: 0,675 [0,488; 0,933]; p = 0,0174; Tabelle 4-23). Das Ausmaß der Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Todesfalls oder eines wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignisses unter Vutrisiran gegenüber Placebo bestätigt mit 28 % in der Gesamtpopulation bzw. 33 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts der Studie HELIOS-B.

Komponentenanalyse des kombinierten Endpunkts

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten des kombinierten primären Endpunkts dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Einzelkomponente „Gesamtmortalität“ aus der Komponentenanalyse des kombinierten primären Endpunkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Gesamtmortalität[a], n (%)	56 (17,2)	75 (22,9)	41 (20,9)	52 (26,1)
Kardiovaskulär bedingte Todesfälle	25 (7,7)	37 (11,3)	20 (10,2)	23 (11,6)
Unbestimmte Todesfälle	16 (4,9)	17 (5,2)	13 (6,6)	15 (7,5)
Nicht kardiovaskulär bedingte Todesfälle	12 (3,7)	17 (5,2)	8 (4,1)	13 (6,5)
Herztransplantationen	3 (0,9)	4 (1,2)	0	1 (0,5)
LVAD	0	0	0	0
Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[b]				
Hazard Ratio [95 %-KI]	0,694 [0,490; 0,982]		0,705 [0,467; 1,064]	
p-Wert	0,0389		0,1179	

a: Die Gesamtmortalität berücksichtigt Herztransplantationen und LVAD als Ereignisse.

b: Das Hazard Ratio (HR) wurde mittels Cox Proportional Hazards Modell mit der Behandlung, dem Typ der ATTR-Amyloidose, der NYHA-Klasse, der Altersgruppe und dem Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten unter Angabe des 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert des Log-Rank-Tests wurde stratifiziert nach der NT-proBNP-Gruppe zu Baseline (≤ 3.000 ng/L vs. > 3.000 ng/L). Für die Analyse der Gesamtpopulation wurde zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein) stratifiziert. Alle erfassten Todesfälle wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der nach Behandlungs- und Studienabbruch eingetretenen Todesfälle.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Ereignissen; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*

In der Gesamtpopulation führte die Behandlung mit Vutrisiran zu einer Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos von 31 % im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-24). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation zeigt sich eine 30 %-ige Reduktion des Risikos für die Gesamtmortalität im Vergleich zur Placebo-Behandlung (Tabelle 4-24). Insgesamt erhielten lediglich drei Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und vier Patienten in der Placebo-Gruppe eine Herztransplantation. Bei keinem Patienten wurde ein LVAD implantiert.

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Einzelkomponente „Wiederkehrende kardiovaskulären Ereignisse“ aus der Komponentenanalyse des kombinierten primären Endpunkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Gesamtzahl kardiovaskuläre Ereignisse, n	200	263	119	165
Kardiovaskuläre Hospitalisierungen	178	229	101	144
Kardiovaskulär bedingte	174	224	97	139
Unbestimmte	4	5	4	5
Dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz	22	34	18	21
Beobachtete kardiovaskuläre Ereignisrate (Gesamtzahl Ereignisse / Gesamtzahl Beobachtungsjahre)	0,231	0,312	0,24	0,337
Kardiovaskuläre Ereignisrate des Poisson-Regressionsmodells [95 %-KI][a]	0,211 [0,183; 0,244]	0,288 [0,253; 0,327]	0,207 [0,171; 0,250]	0,306 [0,260; 0,360]
Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[b]				
Relatives Ratenverhältnis [95 %-KI]	0,733 [0,610; 0,882]		0,676 [0,533; 0,857]	
p-Wert	0,0010		0,0012	

a: Die Ereignisrate aus dem Poisson-Regressionsmodell umfasst die Behandlungsgruppe, das logarithmisch transformierte NT-proBNP, den ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, die NYHA-Klasse und die Altersgruppe als Kovariaten sowie den Logarithmus der Nachbeobachtungszeit als *Offset*-Variable. Bei der Gesamtpopulation umfasst das Modell zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Tafamidis-Behandlung zu Baseline.

b: Relatives Ratenverhältnis (Vutrisiran vs. Placebo) aus dem Poisson-Regressionsmodell.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Ereignissen; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*

Bei der Betrachtung der Einzelkomponente der wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignisse wurden im Vutrisiran-Arm insgesamt weniger kardiovaskuläre Ereignisse als in der Placebo-Gruppe berichtet (Gesamtpopulation: 200 gegenüber 263; Vutrisiran-Monotherapie: 119 gegenüber 165; Tabelle 4-25). Dies spiegelt sich auch in einer geringeren kardiovaskulären Ereignisrate unter Vutrisiran verglichen mit Placebo wider, sowohl in der Gesamtpopulation (0,211 gegenüber 0,288) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (0,207 gegenüber 0,306).

In der Gesamtpopulation führte die Behandlung mit Vutrisiran zu einer Verringerung des Risikos wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse um 27 % (RRR [95 %-KI]: 0,733 [0,610; 0,882]; p = 0,0010) im Vergleich zu Placebo. Dies wurde auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation mit einer Risikoreduktion um 32 % (RRR [95 %-KI]: 0,676 [0,533; 0,857]; p = 0,0012) beobachtet (Tabelle 4-25).

Gesamtmortalität (bis 42 Monate, sekundärer Endpunkt der HELIOS-B)

Zusätzlich zur Darstellung der Gesamtmortalität als Komponente des primären Endpunkts wurde die Gesamtmortalität auch als sekundärer Endpunkt mit einer Beobachtungszeit bis zu 42 Monaten abgebildet. Diese Analyse berücksichtigt die Überlebensdaten der Patienten somit über den Zeitraum der DB-Phase und der ersten sechs Monate der OLE.

Tabelle 4-26: Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität (bis 42 Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Vutrisiran (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Todesfälle, n (%)	60 (18,4)	85 (25,9)	43 (21,9)	58 (29,1)
Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo) [a]				
Hazard Ratio [95 %-KI]	0,645 [0,463; 0,898]		0,655 [0,440; 0,973]	
p-Wert	0,0098		0,0454	

a: Das Cox Proportional Hazards Modell berücksichtigte die Behandlungsgruppe, den logarithmisch transformierten NT-proBNP-Wert zu Baseline, den ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, die NYHA-Klasse und die Altersgruppe als Kovariaten. Die p-Werte aus dem Log-Rank-Test wurden nach dem NT-proBNP-Wert zu Baseline stratifiziert. In der Gesamtpopulation wurde das Modell zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Ereignissen; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*

Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden, zeigen eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos der Gesamtmortalität, sowohl in der Gesamtpopulation um 36 % (HR [95 %-KI]: 0,645 [0,463; 0,898]; p = 0,0098) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation um 35 % (HR [95 %-KI]: 0,655 [0,440; 0,973]; p = 0,0454; Tabelle 4-26 sowie Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5). Somit besteht in beiden Analysepopulationen ein deutlicher Überlebensvorteil in der Vutrisiran-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo auch über einen längeren Beobachtungszeitraum von 42 Monaten.

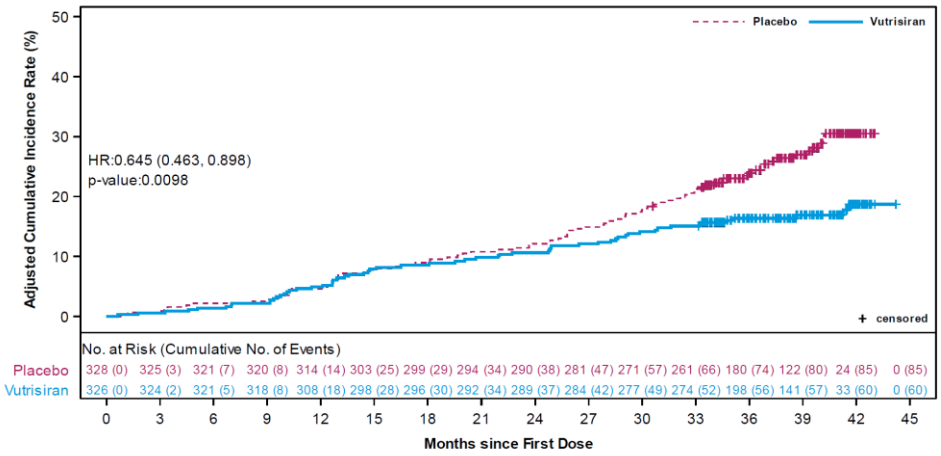


Abbildung 4-4: Kumulative Inzidenzrate der Gesamtmortalität bis 42 Monate (Gesamtpopulation)

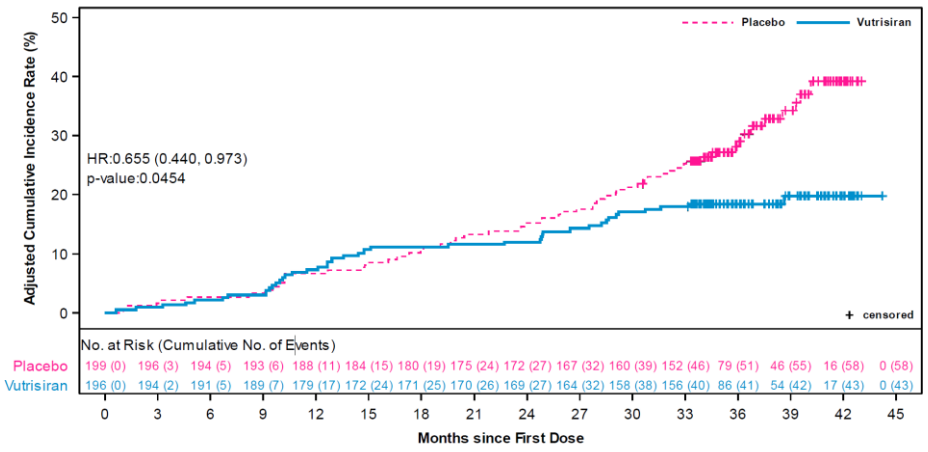


Abbildung 4-5: Kumulative Inzidenzrate der Gesamtmortalität bis 42 Monate (Vutrisiran-Monotherapie)

Gesamtfazit

In ihrer Gesamtheit belegen die Ergebnisse der Studie HELIOS-B in der Kategorie Mortalität eine deutliche Reduktion der Todesfälle bei Patienten mit einer ATTR-CM sowie eine ebenfalls deutlich verringerte schwere kardiovaskuläre Morbidität unter der Behandlung mit Vutrisiran. Damit adressiert Vutrisiran eines der primären Therapieziele. Neben der signifikant geringeren Mortalitätsrate wurden Patienten unter einer Behandlung mit Vutrisiran jeweils statistisch signifikant seltener aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen hospitalisiert oder suchten aufgrund einer Herzinsuffizienz einen Arzt auf. Folglich kann eine Behandlung mit Vutrisiran nicht nur die krankheitsbedingte Belastung für die Patienten erheblich reduzieren, sondern hat auch das Potential, das Gesundheitssystem zu entlasten.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des kombinierten primären Endpunkts aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen sowie der Gesamtmortalität bis 42 Monate.

4.3.1.3.1.2 Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung der Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Der Endpunkt Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz stellt in Kombination mit der Gesamtmortalität einen prädefinierten explorativen Endpunkt der Studie HELIOS-B dar. Die Einzelkomponente Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz dieses kombinierten Endpunkts erfasst die Gesamthospitalisierung als die Häufigkeit der Hospitalisierungen jeglicher Ursache sowie dringende Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz und wird im Dossier einzeln dargestellt. Die Operationalisierung der Hospitalisierungen sowie der dringenden Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz im Rahmen dieses Endpunkts erfolgte in Analogie zu dem Endpunkt wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse (Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Ergebnisdarstellung • Anzahl an Patienten mit einem Ereignis, Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis sowie Ereignisrate während der DB-Phase Statistische Analysemethode Die statistische Analyse für die Gesamthospitalisierung basiert auf einem Poisson-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse, Altersgruppe und NT-proBNP-Wert zu Baseline, und wurde adjustiert nach der Ereignis-Nachbeobachtungszeit berechnet. Der Behandlungseffekt wird durch das relative Ratenverhältnis (*Relative Rate Ratio*, RRR) unter Angabe des 95 %-KI dargestellt. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung als Kovariaten.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; KI: Konfidenzintervall; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; RRR: Relatives Ratenverhältnis (*Relative Rate Ratio*)

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ handelt es sich um eine objektive Messgröße. Zudem waren alle Mitarbeiter und Patienten während der DB-Phase verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Anzahl an Ereignissen, n	327	398	186	250
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	159 (48,8)	180 (54,9)	90 (45,9)	116 (58,3)
Ereignisrate [95 %-KI][a]	0,354 [0,317; 0,396]	0,450 [0,407; 0,498]	0,333 [0,286; 0,387]	0,475 [0,417; 0,541]
Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[b]				
Relatives Ratenverhältnis [95 %-KI]	0,787 [0,679; 0,911]		0,700 [0,578; 0,847]	
p-Wert	0,0014		0,0003	

a: Ereignisrate aus dem Poisson-Regressionsmodell umfasst die Behandlungsgruppe, das logarithmisch transformierte NT-proBNP, den ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, die NYHA-Klasse und die Altersgruppe als Kovariaten sowie den Logarithmus der Nachbeobachtungszeit als *Offset*-Variable. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung als feste Effektgrößen.

b: Relatives Ratenverhältnis (Vutrisiran vs. Placebo) aus dem Poisson-Regressionsmodell.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Ereignissen bzw. Patienten mit mindestens einem Ereignis; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*

Patienten unter Vutrisiran wiesen sowohl in der Gesamtpopulation (Ereignisrate [95 %-KI]: 0,354 [0,317; 0,396]) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Ereignisrate [95 %-KI]: 0,333 [0,286; 0,387]) eine geringere Häufigkeit der Hospitalisierungen jeglicher Ursache einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zum Placebo-Arm (Ereignisrate [95 %-KI] in der Gesamtpopulation: 0,450 [0,407; 0,498]; Ereignisrate [95 %-KI] in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation: 0,475 [0,417; 0,541]) auf (Tabelle 4-29). Der Behandlungseffekt ist statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran und zeigt eine Reduktion des Risikos von 21 % in der Gesamtpopulation (Relatives Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,787 [0,679; 0,911]; p = 0,0014) bzw. 30 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Relatives Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,700 [0,578; 0,847]; p = 0,0003).

Diese Ergebnisse belegen, dass Patienten unter der Behandlung mit Vutrisiran jeweils statistisch signifikant seltener aufgrund jeglicher Ursache hospitalisiert werden oder aufgrund einer Herzinsuffizienz einen Arzt aufsuchen müssen. Folglich kann eine Behandlung mit Vutrisiran die Beeinträchtigung der Patienten durch ihre Krankheit reduzieren und hat das Potential, das Gesundheitssystem zu entlasten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Gesamthospitalisierung“.

4.3.1.3.1.3 Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Veränderung des 6MWT

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Beim 6MWT wird unter standardisierten Bedingungen die Wegstrecke in Metern (m) gemessen, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten zurücklegen kann. Die Erhebungen des 6MWT in der Studie HELIOS-B wurden möglichst von demselben, verblindeten und zertifizierten Mitarbeiter eines Studienzentrums auf einer dafür genehmigten Strecke und möglichst zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Die Durchführung des 6MWT erfolgte nach Schulung des Mitarbeiters gemäß dem entsprechenden Studienhandbuch und in Übereinstimmung mit den Leitlinien der *American Thoracic Society* [93]. Nach Möglichkeit sollte die Durchführung des 6MWT nicht durch den Prüfarzt oder den für die Behandlung des Patienten zuständigen Mitarbeiter erfolgen. Der 6MWT wird beim Screening, zu Baseline und während der DB-Phase alle sechs Monate erhoben. Ergebnisdarstellung • Mittlere Veränderung der Gehstrecke (m) im Monat 30 gegenüber dem Wert zu Baseline. • Liniendiagramme mit der medianen Änderung [95 %-KI] gegenüber dem Wert zu Baseline im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe auf Basis der beobachteten Werte ohne Imputation Statistische Analysemethode Die statistische Analyse des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen. In der Ergebnistabelle ist die Änderung zu Baseline als LS *Mean* (SEM) für jede Behandlungsgruppe zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (*LS Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Fehlende Werte in der Veränderung des 6MWT gegenüber Baseline aufgrund des Fortschreitens der Amyloidose und einer damit einhergehenden Unfähigkeit zu laufen oder aufgrund des Todes wurden als Mittelwert von 20 Zufallsstichproben imputiert. Dabei basierte die Imputation auf den schlechtesten 10 % der bei der Visite beobachteten Werte desselben Behandlungsarms und derselben Subgruppe „Tafamidis-Behandlung zu Baseline“, begrenzt durch die ungünstigste Veränderung des Patienten (Wert 0 minus Wert zu Baseline). In allen anderen Fällen wurden fehlende Daten durch die Verwendung des MMRM-Modells unter der Annahme von *Missing at Random* (MAR) implizit imputiert.

6MWT: 6-Minuten Gehtest; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MAR: *Missing at Random*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung des 6MWT“ stellt eine objektive Messgröße dar. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells und Anwendung prädefinierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des 6MWT“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des 6MWT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der Leistungsfähigkeit in Metern gemessen anhand des 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Vutrisiran (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Baseline, n	325	328	196	199
MW (SD)	371,97 (103,71)	377,14 (96,29)	362,70 (102,74)	372,84 (98,08)
Monat 30, n	239	223	130	124
MW (SD)	364,06 (121,22)	350,49 (112,57)	348,84 (117,97)	337,47 (110,78)
Veränderung zu Baseline, n[a]	294	285	170	166
MW-Veränderung (SD)	-46,10 (82,67)	-68,00 (84,84)	-60,59 (89,91)	-86,56 (85,39)
LS *Mean* (SEM)	-45,42 (4,62)	-71,88 (4,79)	-59,69 (6,60)	-91,78 (6,39)
Behandlungseffekt[a,b]				
LS *Mean Difference* [95 %-KI]	26,46 [13,38; 39,55]		32,09 [14,03; 50,15]	
p-Wert	< 0,0001		0,0005	

a: Fehlende Werte in der Veränderung des 6MWT gegenüber Baseline aufgrund des Fortschreitens der Amyloidose und einer damit einhergehenden Unfähigkeit zu laufen oder aufgrund des Todes wurden als Mittelwert von 20 Zufallsstichproben imputiert. Dabei basierte die Imputation auf den schlechtesten 10 % der bei der Visite beobachteten Werte desselben Behandlungsarms und derselben Subgruppe „Tafamidis-Behandlung zu Baseline", begrenzt durch die ungünstigste Veränderung des Patienten (Wert 0 minus Wert zu Baseline). In allen anderen Fällen wurden fehlende Daten durch die Verwendung des MMRM-Modells unter der Annahme von *Missing at Random* (MAR) implizit imputiert.

b: Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert, die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline als Faktor sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung.

6MWT: 6-Minuten Gehtest; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MAR: *Missing at Random*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten zum Erhebungszeitpunkt; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SD: *Standard Deviation*; SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

Sowohl in der Gesamtpopulation (371,97 m gegenüber 377,14 m) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (362,70 m gegenüber 372,84 m) waren die durchschnittlichen Baseline-Werte des 6MWT zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-32). Bei Betrachtung der beobachteten Werte des 6MWT ohne Imputation zeigt sich, dass die Gehstrecke und damit die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten unter Behandlung mit Vutrisiran über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg im Mittel weitestgehend erhalten werden konnte (Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7), wohingegen unter Placebo eine deutliche Verschlechterung zu beobachten ist. Zu Monat 30 ist die Gehstrecke bei Patienten unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo signifikant länger, sowohl in der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 26,46 m [13,38; 39,55]; $p < 0,0001$) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 32,09 m [14,03; 50,15]; $p = 0,0005$; Tabelle 4-32).

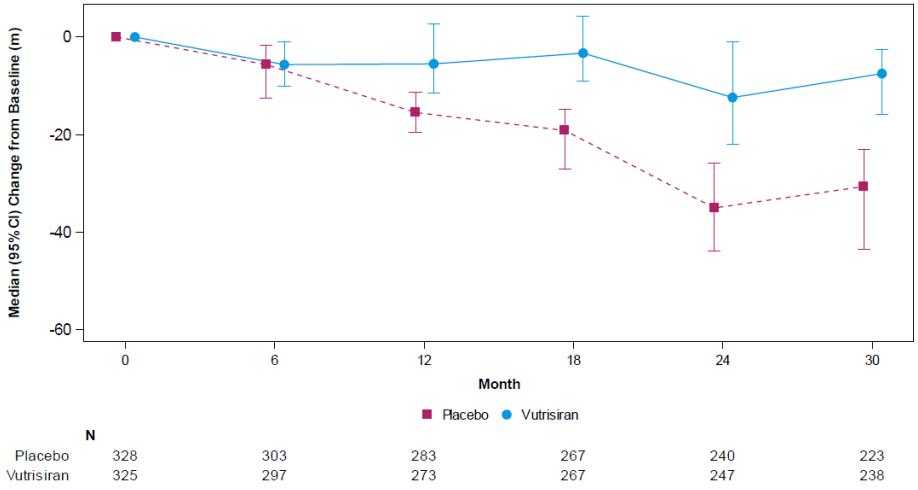


Abbildung 4-6: Liniendiagramm der Veränderung des 6MWT (Gesamtpopulation)

Veränderung der beobachteten Werte des 6MWT ohne Imputation für die Gesamtpopulation. Dargestellt ist die mediane Veränderung (95 %-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

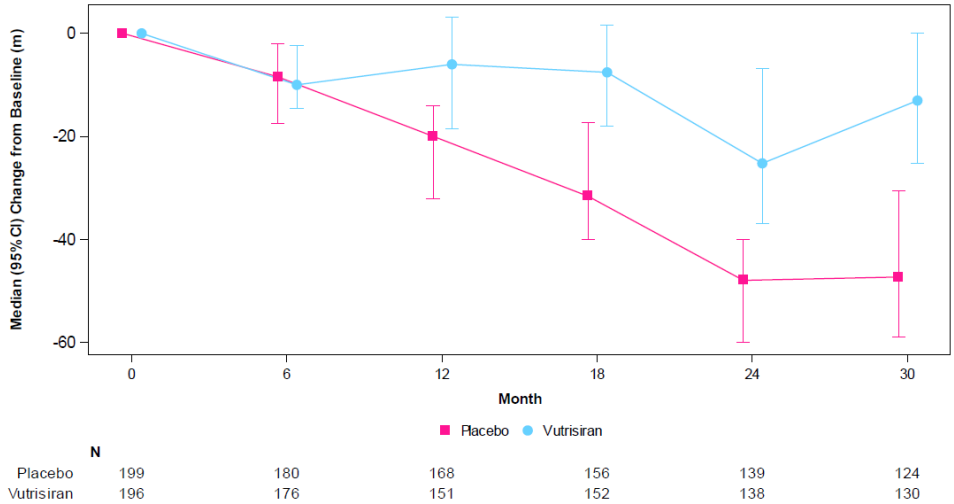


Abbildung 4-7: Liniendiagramm der Veränderung des 6MWT (Vutrisiran-Monotherapie)

Veränderung der beobachteten Werte des 6MWT ohne Imputation für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Dargestellt ist die mediane Veränderung (95 %-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse in der Gesamtpopulation und in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation, dass Patienten unter Behandlung mit Vutrisiran ihre funktionelle Leistungsfähigkeit im Gegensatz zur Placebo-Gruppe langfristig weitestgehend aufrechterhalten können.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung des 6MWT“.

4.3.1.3.1.4 Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Veränderung der NYHA-Klasse

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Die NYHA-Klassifikation ist ein etabliertes klinisches Bewertungssystem zur Einteilung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen anhand der Symptombelastung der Patienten. Die Einteilung erfolgt in vier Klassen (I–IV) und wurde im Studienprotokoll folgendermaßen beschrieben: • NYHA I: Keine Symptome. Gewöhnliche körperliche Aktivitäten wie Gehen und Treppensteigen verursachen keine Müdigkeit oder Dyspnoe. • NYHA II: Symptome bei normaler körperlicher Aktivität. Schnelles Gehen oder Treppensteigen, Bergaufgehen, Gehen oder Treppensteigen nach den Mahlzeiten, bei kaltem Wetter, bei Wind oder unter emotionalem Stress verursacht übermäßige Müdigkeit oder Dyspnoe. • NYHA III: Symptome bei weniger als normaler körperlicher Aktivität. Das Gehen von ein bis zwei Häuserblocks in der Ebene und das Steigen von mehr als einer Treppe unter normalen Bedingungen führt zu übermäßiger Müdigkeit oder Dyspnoe. • NYHA IV: Symptome im Ruhezustand. Unfähigkeit, eine körperliche Tätigkeit ohne Ermüdung oder Dyspnoe auszuüben. Die Bestimmung der NYHA-Klasse erfolgte in der Studie HELIOS-B alle sechs Monate während der DB-Phase anhand der in der jeweiligen Klasse beschriebenen Symptome der Herzinsuffizienz. Ergebnisdarstellung • Veränderung der NYHA-Klasse gegenüber dem Wert zu Baseline zu Monat 30 (Einteilung in die Kategorien „stabil/verbessert“ vs. „verschlechtert“) Statistische Analysemethode Der Behandlungseffekt für die NYHA-Klasse wird gemäß SAP durch die *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH)-Methode analysiert, stratifiziert nach dem Baseline NT-proBNP-Wert. Die Gesamtpopulation wird zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert. Das Odds Ratio, die adjustierte Risikodifferenz, das 95 %-KI und der p-Wert wurden aus einem multiplen Imputationsverfahren abgeleitet, bei dem anhand von 100 Datensätzen Schätzungen nach den Rubin-Regeln kombiniert wurden. Fehlende Werte aufgrund von Tod, Herztransplantation und LVAD-Implantation wurden als Klasse IV imputiert. Weitere fehlende Werte wurden unter der Annahme *Missing at Random* (MAR) durch multiple Imputation mithilfe eines *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC)-Ansatzes mit dem Baseline-Wert der NYHA-Klasse, dem ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, der Altersgruppe, dem NT-proBNP-Wert zu Baseline und allen nicht fehlenden Daten zur NYHA-Klasse als Kovariaten analysiert. Die tabellarische Ergebnisdarstellung enthält eine deskriptive Zusammenfassung, einschließlich dem Anteil an Patienten mit „stabilen/verbesserten“ oder „verschlechterten“ Werten sowie die Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 30.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; KI: Konfidenzintervall; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); MAR: *Missing at Random*; MCMC: *Markov Chain Monte Carlo;* NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; SAP: Statistischer Analyseplan

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung der NYHA-Klasse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung der NYHA-Klasse“ wurde nach prädefinierten Kriterien im Einklang mit etablierten klinischen Standards erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Damit ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Anwendung prädefinierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der NYHA-Klasse“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der NYHA-Klasse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der NYHA-Klasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Beobachtet, n (%)				
Stabil/verbessert im Vergleich zu Baseline	206 (63,2)	181 (55,2)	117 (59,7)	98 (49,2)
Verschlechtert im Vergleich zu Baseline	100 (30,7)	118 (36,0)	62 (31,6)	78 (39,2)
Fehlend	20 (6,1)	29 (8,8)	17 (8,7)	23 (11,6)
Mit Imputation[a]				
% stabil/verbessert im Vergleich zu Baseline	67,8	60,5	66,3	56,4
% verschlechtert im Vergleich zu Baseline	32,2	39,5	33,7	43,6
Behandlungseffekte[b]				
Differenz in % stabil/verbessert	7,4		9,9	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,5 [1,1; 2,1]		1,8 [1,1; 2,8]	
Adjustierte Differenz in % stabil/verbessert [95 %-KI] p-Wert	8,7 [1,3; 16,1] 0,0217		12,5 [2,7; 22,2] 0,0121	

a: Fehlende Werte aufgrund von Tod, Herztransplantation und LVAD-Implantation wurden als Klasse IV imputiert. Weitere fehlende Werte unter der Annahme *Missing at Random* (MAR) wurden durch multiple Imputation mithilfe eines *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC)-Ansatzes mit dem Baseline-Wert der NYHA-Klasse, dem ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, der Altersgruppe, dem NT-proBNP-Wert zu Baseline und allen nicht fehlenden Daten zur NYHA-Klasse als Kovariaten ersetzt.

b: Das Odds Ratio, die adjustierte Differenz, das 95 %-KI und der p-Wert wurden aus dem multiplen Imputationsverfahren abgeleitet, bei dem anhand von 100 Datensätzen Schätzungen nach den Rubin-Regeln kombiniert wurden. Für jeden imputierten Datensatz wurde das Odds Ratio, die gemeinsame Risikodifferenz und der Standardfehler durch die *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) Methode geschätzt, stratifiziert nach dem NT-proBNP-Wert zu Baseline. Für die Gesamtpopulation wurde zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert.

NYHA: *New York Heart Association*; CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; MCMC: *Markov Chain Monte Carlo;* ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der der Vutrisiran-Monotherapiepopulation hatten die meisten Patienten zu Baseline eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II (Tabelle 4-15). Nach 30 Monaten führte Vutrisiran (67,8 % auf Basis der imputierten Werte) im Vergleich zu Placebo (60,5 %) in der Gesamtpopulation zu einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine Stabilisierung oder Verbesserung der NYHA-Klasse (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 8,7 % [1,3; 16,1]; p = 0,0217) zeigten (Tabelle 4-35). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation lag bei 66,3 % der Patienten unter Vutrisiran bzw. bei 56,4 % unter Placebo eine Stabilisierung oder Verbesserung der NYHA-Klasse vor (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 12,5 % [2,7; 22,2]; p = 0,0121). Somit sind die Ergebnisse konsistent zur Gesamtpopulation.

Auf Basis dieser Daten der Gesamtpopulation als auch der Vutrisiran-Monotherapiepopulation kann insgesamt im Vergleich zu Placebo bei einem höheren Anteil der Patienten ein weiteres Fortschreiten der Herzinsuffizienz und der damit einhergehenden Symptomatik unter der Behandlung mit Vutrisiran verhindert werden.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der NYHA-Klasse“.

4.3.1.3.1.5 Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	<u>Endpunktbeschreibung</u> Die Schwere der voranschreitenden Kardiomyopathie kann anhand der ATTR-Amyloidose-Stadien klassifiziert werden [18]. Dieses Einteilungssystem wurde speziell für die ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie entwickelt und basiert auf objektiven biologischen Messungen, die das Ausmaß der Organverletzung bei betroffenen Patienten widerspiegeln [18]. Patienten mit ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie werden basierend auf den NT-proBNP- und eGFR-Werten in die folgenden drei Stadien eingeteilt: • Stadium 1 (geringes Risiko): NT-proBNP ≤ 3.000 ng/L und eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m^2 • Stadium 2 (mittleres Risiko): alle anderen Patienten, die die Kriterien für Stadium 1 oder 3 nicht erfüllen • Stadium 3 (höheres Risiko): NT-proBNP > 3.000 ng/L und eGFR < 45 mL/min/1,73 m^2 Dieses Klassifizierungs-System unterscheidet zwischen Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von ungefähr 6 Jahren (Stadium 1), 4 Jahren (Stadium 2) bzw. 2 Jahren (Stadium 3) [18]. Während der Studie HELIOS-B wurde das Amyloidose-Stadium zu Baseline und alle sechs Monate während des DB-Phase erhoben. <u>Ergebnisdarstellung</u> • Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums zu Monat 30 gegenüber Baseline (Einteilung in Kategorien „stabil/verbessert“ vs. „verschlechtert“) <u>Statistische Analysemethode</u> Die adjustierte Risikodifferenz, das 95 %-KI und der p-Wert des ATTR-Amyloidose-Stadium wurde für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation mittels *Fishers Exact Test*, für die Gesamtpopulation mit dem *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH)-Modell, das nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert wurde, ermittelt. Fehlende Werte zu Monat 30 wurden als „verschlechtert“ im ATTR-Amyloidose-Stadium imputiert.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*; DB-Phase: Doppelblinde Phase; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums“ beruht auf objektiv messbaren Parametern und wurde nach prädefinierten Kriterien im Einklang mit etablierten klinischen Standards erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Damit ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Anwendung prädefinierter Methodik zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Keine Progression (stabil oder verbessert) im Vergleich zu Baseline, n (%)	198 (60,7)	145 (44,2)	104 (53,1)	77 (38,7)
Progression (verschlechtert) im Vergleich zu Baseline, n (%)	58 (17,8)	92 (28,0)	39 (19,9)	56 (28,1)
Fehlend aufgrund von Tod, n (%)	53 (16,3)	64 (19,5)	40 (20,4)	44 (22,1)
Fehlend aus anderen Gründen, n (%)	17 (5,2)	27 (8,2)	13 (6,6)	22 (11,1)
Beobachtet, n	256	237	143	133
% ohne Progression [95 %-KI] im Vergleich zu Baseline	77,3 [72,2; 82,5]	61,2 [55,0; 67,4]	72,7 [65,4; 80,0]	57,9 [49,5; 66,3]
Behandlungseffekte				
Differenz in % [95 %-KI][a]	16,2 [8,1; 24,2]		14,8 [3,7; 26,0]	
Odds Ratio [95 %-KI][b]	2,2 [1,5; 3,2]		1,9 [1,1; 3,3]	
Adjustierte Differenz in % [95 %-KI] p-Wert[c]	16,1 [8,1; 24,2] < 0,0001		14,8 [3,7; 26,0] 0,0112	

a: 95 %-KI mittels Wald-Methode.

b: 95 %-KI für die Gesamtpopulation mittels *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH)-Modell (stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline); für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation wird das exakte KI des Odds Ratio dargestellt.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die adjustierte Risikodifferenz, das 95 %-KI und der p-Wert des ATTR-Amyloidose-Stadium aus der Mantel-Haenszel-Risikodifferenz, stratifiziert nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ermittelt. Für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation wird die beobachtete Differenz dargestellt, der p-Wert wurde auf Basis des *Fishers Exact Test* berechnet. Fehlende Werte zu Monat 30 wurden als „verschlechtert" imputiert.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

Zu Baseline hatten mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen der zwei Analysepopulationen eine ATTR-Amyloidose im Stadium 1 (Tabelle 4-15). Nach 30 Monaten zeigten in der Gesamtpopulation 60,7 % der Patienten in der Vutrisiran-Gruppe keine Progression anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums, verglichen mit 44,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-38). Der Behandlungseffekt mit einer adjustierten Differenz [95 %-KI] von 16,1 % [8,1; 24,2] ist statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran ($p < 0,0001$). Vergleichbare Daten wurden auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation beobachtet. Hier war der Anteil an Patienten ohne Progression anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums im Vutrisiran-Arm (53,1 %) ebenfalls größer als unter Placebo (38,7 %). Der Behandlungseffekt in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation zu Monat 30 ist statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 14,8 [3,7; 26,0]; $p = 0,0112$).

Insgesamt weist Vutrisiran also in beiden Analysepopulationen einen signifikant höheren Nutzen bei der Verhinderung einer Progression der Organschädigungen der Patienten gegenüber Placebo auf.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums“.

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der Veränderung der EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Bei der Erhebung der EQ-5D-VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand anhand einer vertikalen Skala von 20 cm mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (optimaler Gesundheitszustand) ein [98]. In der Studie HELIOS-B wurde die EQ-5D-VAS zur Baseline-Visite sowie zu Monat 12, 24 und 30 der DB-Phase erhoben. Ergebnisdarstellung • Mittlere Differenz des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D-VAS im Monat 30 im Vergleich zu Baseline • Liniendiagramme mit der mittleren Änderung gegenüber dem Wert zu Baseline im Studienverlauf als LS *Mean* ± SEM pro Behandlungsgruppe Statistische Analysemethode Die statistische Analyse des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale;* KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SD: *Standard Deviation*; SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung der EQ-5D-VAS“ ist ein patientenberichteter Endpunkt, der nach klinischen Standards erhoben wurde. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der EQ-5D-VAS“ daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Vutrisiran (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Baseline, n MW (SD)	324 69,9 (17,1)	326 72,3 (17,2)	195 68,5 (16,8)	198 70,3 (17,7)
Monat 30, n MW (SD)	253 69,7 (17,5)	233 68,1 (19,4)	140 68,5 (16,8)	130 65,3 (20,4)
Veränderung zu Baseline, n MW-Veränderung (SD) LS *Mean* (SEM)	252 -0,1 (17,9) -1,4 (1,0)	231 -5,2 (17,7) -6,0 (1,1)	139 1,1 (18,4) -0,5 (1,3)	129 -7,2 (20,1) - 7,8 (1,6)
Behandlungseffekt[a] *LS Mean Difference* [95 %-KI] p-Wert	 4,50 [1,7; 7,4] 0,0020		 7,3 [3,2; 11,4] 0,0005	

a: Die statistischen Analysen des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basieren auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale;* KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten zum Erhebungszeitpunkt; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

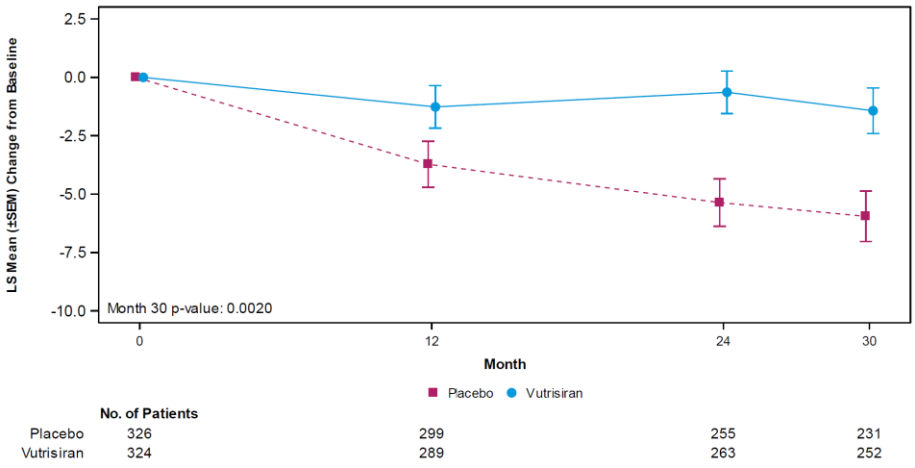


Abbildung 4-8: Liniendiagramm der Veränderung der EQ-5D-VAS (Gesamtpopulation)

Veränderung der Werte der EQ-5D-VAS für die Gesamtpopulation. Dargestellt ist die mittlere Veränderung als LS *Mean* (SEM) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

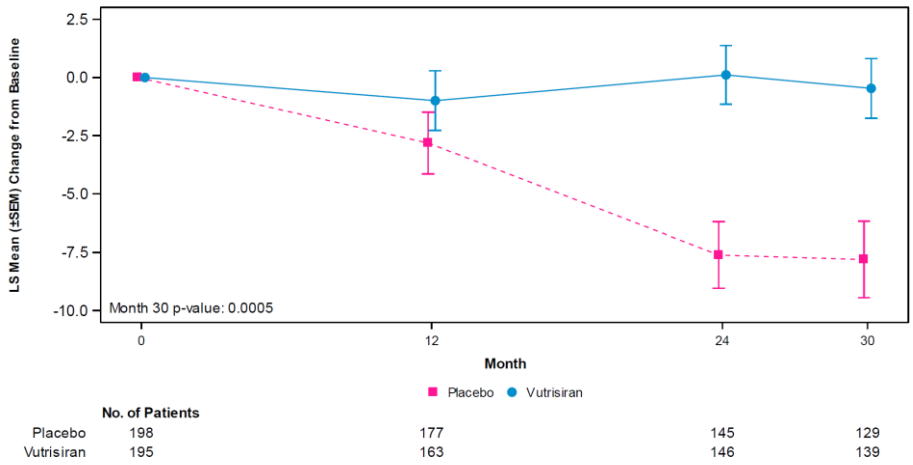


Abbildung 4-9: Liniendiagramm der Veränderung der EQ-5D-VAS (Vutrisiran-Monotherapie)

Veränderung der Werte der EQ-5D-VAS für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Dargestellt ist die mittlere Veränderung als LS *Mean* (SEM) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

In den Ergebnissen der EQ-5D-VAS zeigt sich in der Gesamtpopulation für Patienten der Vutrisiran-Gruppe nach 30 Monaten ein vergleichbarer Wert wie zu Baseline (MW-Veränderung [SD]: -0,1 [17,9]) und somit eine Stabilisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten (Tabelle 4-41 und Abbildung 4-8). Unter Placebo hingegen wurde eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline (MW-Veränderung [SD]: -5,2 [17,7]) beobachtet. Der Vorteil für Patienten der Vutrisiran-Gruppe im Vergleich zu Placebo zu Monat 30 ist statistisch signifikant (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 4,5 [1,7; 7,4], p = 0,0020). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation wurde bei Patienten unter Vutrisiran im Mittel eine geringfügige Verbesserung zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline (MW-Veränderung [SD]: 1,1 [18,4]) beobachtet (Tabelle 4-41 und Abbildung 4-9). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Placebo-Gruppe eine deutliche Verschlechterung der EQ-5D-VAS im Monat 30 im Vergleich zu Baseline (MW-Veränderung [SD]: -7,2 [20,1]). Auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation ergibt sich so ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran gegenüber Placebo in der EQ-5D-VAS im Monat 30 im Vergleich zu Baseline (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 7,3 [3,2; 11,4], p = 0,0005).

Diese Ergebnisse demonstrieren sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation, dass der allgemeine Gesundheitszustand bei langfristiger Behandlung mit Vutrisiran im Gegensatz zu Placebo im Mittel stabil gehalten oder sogar leicht verbessert werden kann.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der EQ-5D-VAS“.

4.3.1.3.1.7 Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden unter einer Kardiomyopathie, die eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Manifestation der ATTR-Amyloidose darstellt. Herzversagen ist eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten [7, 64]. Deshalb wurden die Studienteilnehmer während der Studie HELIOS-B bezüglich des Fortschritts der kardialen Manifestation und der Herzschädigung untersucht. Dazu wurde die Serumkonzentration der kardialen Biomarker NT-proBNP und Troponin I beim Screening sowie zu Woche 12, 24, 36, 48, 72, 108 und 132 in einem zentralen Labor bestimmt. Ergebnisdarstellung • Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline • Liniendiagramme mit der mittleren Änderung gegenüber dem Wert zu Baseline im Studienverlauf als adjustierter geometrischer Änderungsfaktor (*Geometric Mean Fold Change*, GMFC) unter Angabe des 95 %-KI pro Behandlungsgruppe Statistische Analysemethode Die statistische Analyse des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariate, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen. Für die Endpunkte der Veränderung des NT-proBNP und Troponin I wird das geometrische Mittel (SEM) für jede Behandlungsgruppe zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Dazu wurde eine logarithmische Transformation der Daten vorgenommen, auf deren Basis auch das MMRM-Modell berechnet wurde. Die Änderung zu Baseline wird als adjustierter geometrischer Änderungsfaktor (*Geometric Mean Fold Change*, GMFC) und der Behandlungseffekt als adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (*Geometric Fold Change Ratio*, GFCR; Vutrisiran/Placebo) unter Angabe des 95 %-KI ausgedrückt.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; GFCR: *Geometric Fold Change Ratio*; GMFC: *Geometric Mean Fold Change*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I“ beruht auf objektiven Messgrößen und wurde nach klinischen Standards erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Vutrisiran (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Baseline, n Geometrisches Mittel[a] (SEM) [ng/L]	326 1.979,81 (79,36)	328 1.773,67 (72,59)	196 2.213,21 (121,30)	199 1.833,38 (98,61)
Monat 30, n Geometrisches Mittel[a] (SEM) [ng/L]	223 1.981,23 (125,47)	203 2.697,60 (170,14)	109 2.337,38 (228,48)	99 3.707,84 (320,80)
Veränderung zu Baseline, n GMFC[b] [95 %-KI]	223 1,19 [1,11; 1,28]	203 1,75 [1,62; 1,89]	109 1,30 [1,17; 1,45]	99 2,28 [2,04; 2,55]
Behandlungseffekt GFCR[b] [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,61; 0,76] < 0,0001		0,57 [0,49; 0,66] < 0,0001	

a: Die geometrischen Mittelwerte wurden durch exponentielle Rücktransformation des arithmetischen Mittels des logarithmisch transformierten NT-proBNP ermittelt. Der SEM des geometrischen Mittelwerts wurde als die Quadratwurzel des (geometrischen Mittelwerts² × die Varianz des Mittelwerts der logarithmisch transformierten Daten) berechnet.

b: Die statistische Analyse basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell mit dem Baseline-Wert, der Behandlung, der Visite, dem Typ der ATTR-Amyloidose, der Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als Kovariaten. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline als Faktor sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung. GMFC, GFCR und 95 %-KI sowie der p-Wert aus dem MMRM-Modell wurden durch exponentielle Rücktransformation des LS *Mean*, der LS *Mean Difference* und dem entsprechenden 95 %-KI ermittelt.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; GFCR: *Geometric Fold Change Ratio*; GMFC: *Geometric Mean Fold Change*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten zum Erhebungszeitpunkt; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

Im Gegensatz zu Placebo wurde unter Vutrisiran zu Monat 30 für die Gesamtpopulation ein im Durchschnitt vergleichbarer Serumspiegel des NT-proBNP gegenüber den Ausgangswerten verzeichnet. Nach 30 Monaten war die Veränderung unter Vutrisiran um 32 % signifikant geringer als unter Placebo (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68 [0,61; 0,76]; p < 0,0001) (Tabelle 4-44 und Abbildung 4-10). Die Ergebnisse in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation sind ähnlich und zeigen eine statistisch signifikant geringere Veränderung der NT-proBNP-Konzentration unter Vutrisiran um 43 % im Vergleich zu Placebo (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,57; [0,49; 0,66]; p < 0,0001) (Tabelle 4-44 und Abbildung 4-11).

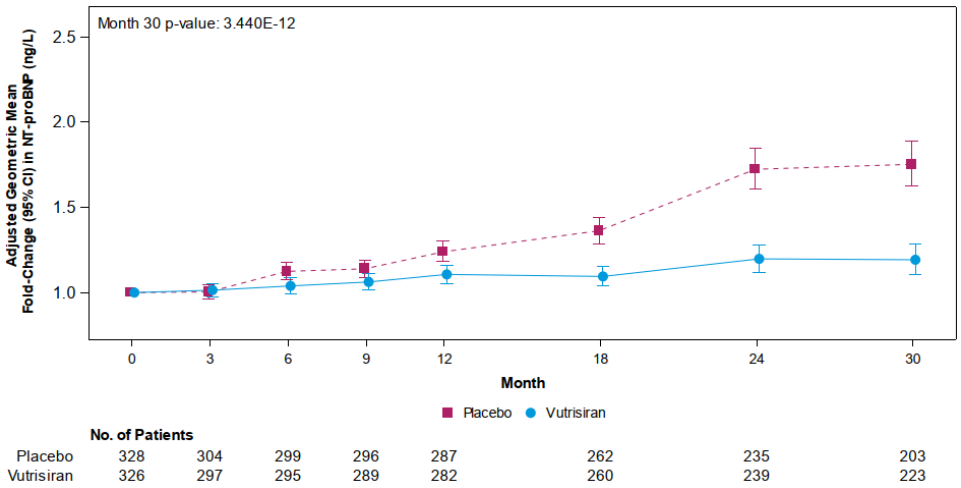


Abbildung 4-10: Liniendiagramm der Veränderung des NT-proBNP (Gesamtpopulation)

Veränderung der Werte des NT-proBNP-Serumspiegels für die Gesamtpopulation. Dargestellt ist die Veränderung als adjustierte GMFC (95%-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

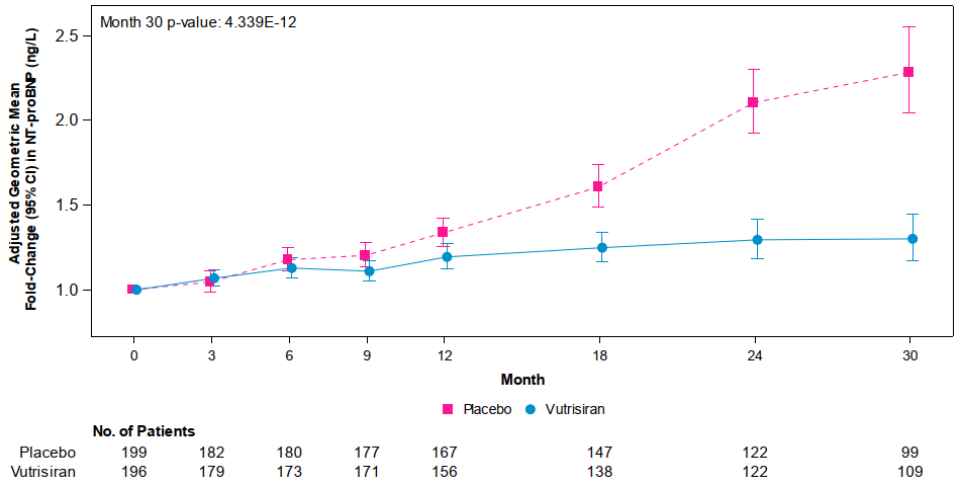


Abbildung 4-11: Liniendiagramm der Veränderung des NT-proBNP (Vutrisiran-Monotherapie)

Veränderung der Werte des NT-proBNP-Serumspiegels für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Dargestellt ist die Veränderung als adjustierte GMFC (95%-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung der Serumkonzentration des Troponin I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Baseline, n Geometrisches Mittel[a] (SEM) [ng/L]	326 74,68 (3,71)	328 66,63 (2,99)	196 80,50 (5,43)	199 66,87 (4,20)
Monat 30, n Geometrisches Mittel[a] (SEM) [ng/L]	211 61,69 (3,73)	197 79,14 (4,90)	102 68,83 (6,78)	97 108,20 (10,29)
Veränderung zu Baseline, n GMFC[b] [95 %-KI]	211 0,94 [0,88; 1,00]	197 1,37 [1,28, 1,4;7]	102 1,01 [0,92; 1,12]	97 1,85 [1,68; 2,03]
Behandlungseffekt GFCR[b] [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,62; 0,75] < 0,0001		0,55 [0,48; 0,63] < 0,0001	

a: Die geometrischen Mittelwerte wurden durch exponentielle Rücktransformation des arithmetischen Mittels des logarithmisch transformierten NT-proBNP ermittelt. Der SEM des geometrischen Mittelwerts wurde als die Quadratwurzel des (geometrischen Mittelwerts² × die Varianz des Mittelwerts der logarithmisch transformierten Daten) berechnet.

b: Die statistische Analyse basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell mit dem Baseline-Wert, der Behandlung, der Visite, dem Typ der ATTR-Amyloidose, der Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als Kovariaten. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline als Faktor sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung. GMFC, GFCR und 95 %-KI sowie der p-Wert aus dem MMRM-Modell wurden durch exponentielle Rücktransformation des LS *Mean*, der LS *Mean Difference* und dem entsprechenden 95 %-KI ermittelt.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; GFCR: *Geometric Fold Change Ratio*; GMFC: *Geometric Mean Fold Change*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten zum Erhebungszeitpunkt; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

Durch die Behandlung mit Vutrisiran wurde der Serumspiegel des Troponin-I zu Monat 30 gegenüber Baseline im Mittel reduziert, während er unter Placebo im gleichen Zeitraum anstieg. Nach 30 Monaten war die Veränderung der Troponin-I-Konzentration im Vutrisiran-Arm der der Gesamtpopulation um 32 % signifikant niedriger als unter Placebo (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68; [0,62; 0,75]; p < 0,0001), die Serumspiegel blieben unter Vutrisiran ungefähr auf dem Niveau des Ausgangswertes (Tabelle 4-45 und Abbildung 4-12). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation war die Veränderung der Troponin-I-Konzentration unter Vutrisiran nach 30 Monaten ebenfalls mit 45 % signifikant niedriger als im Placebo-Arm (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,55; [0,48; 0,63]; p < 0,0001) und lag auch hier ungefähr auf dem Niveau des Ausgangswertes (Tabelle 4-45 und Abbildung 4-13).

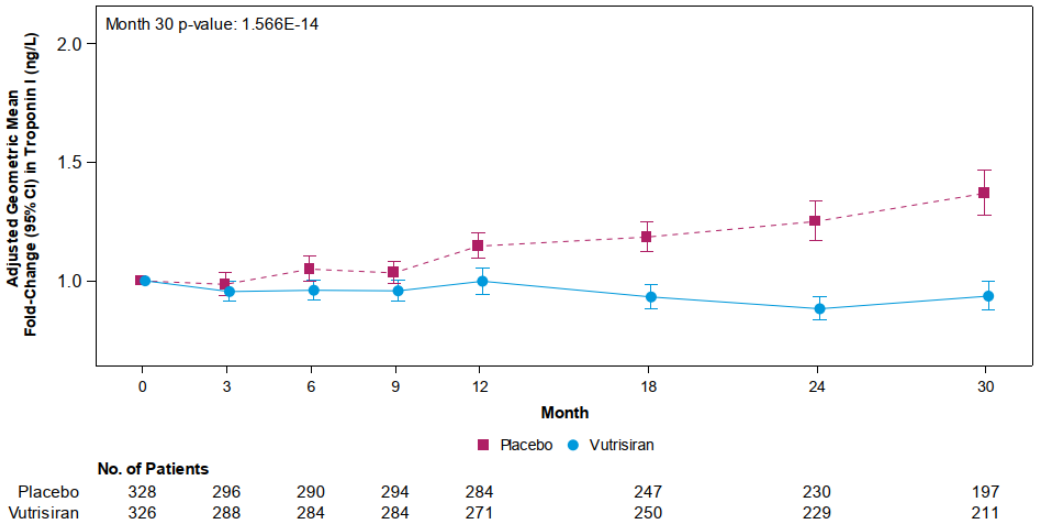


Abbildung 4-12: Liniendiagramm der Veränderung des Troponin I (Gesamtpopulation)

Veränderung der Werte des Troponin I-Serumspiegels für die Gesamtpopulation. Dargestellt ist die Veränderung als adjustierte GMFC (95%-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

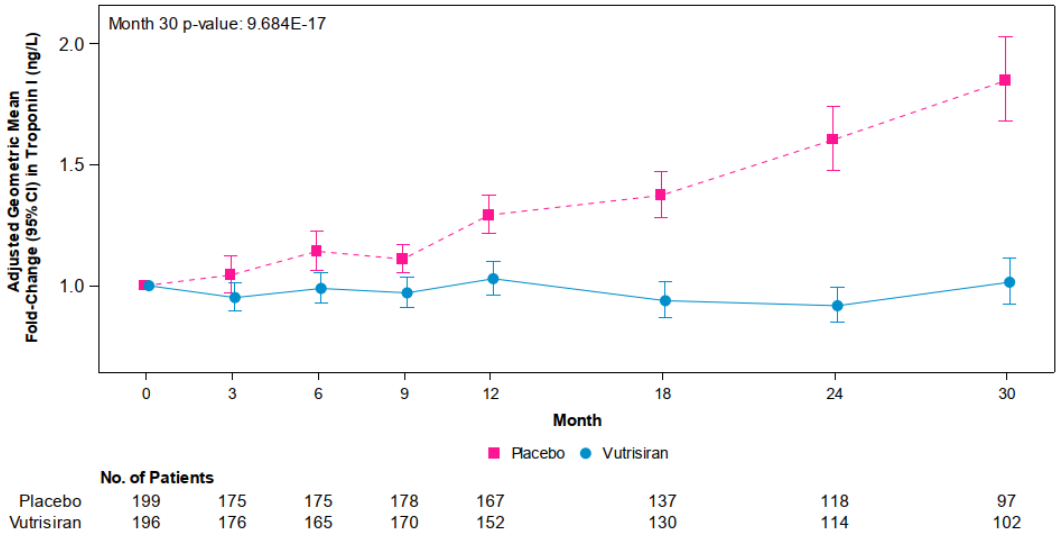


Abbildung 4-13: Liniendiagramm der Veränderung des Troponin I (Vutrisiran-Monotherapie)

Veränderung der Werte des Troponin I-Serumspiegels für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Dargestellt ist die Veränderung als adjustierte GMFC (95%-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse der Studie HELIOS-B für diese wichtigsten kardialen Biomarker, dass eine Behandlung mit Vutrisiran das Fortschreiten organischer Schäden des Herzens sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation im Vergleich zu Placebo signifikant reduzieren kann. Dabei kann eine Vutrisiran-Behandlung im Gegensatz zu Placebo eine Verschlechterung des Ausmaßes der Herzschädigung weitestgehend verhindern.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I“.

4.3.1.3.1.8 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Veränderung des KCCQ-OSS

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Der KCCQ ist ein 23 Items umfassender Fragebogen zur Selbsteinschätzung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität der an Herzinsuffizienz leidenden Patienten [69]. Der Fragebogen beinhaltet Fragen zu Herzinsuffizienz-Symptomen, Auswirkungen der Herzinsuffizienz auf die körperliche und soziale Funktion sowie auf die Lebensqualität in insgesamt sechs Domänen: Symptome (Symptomlast und Häufigkeit der Symptome), körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität, soziale Einschränkung, Selbstwirksamkeit und Symptomstabilität. Zusätzlich zu den Scores der Einzeldomänen lässt sich der KCCQ-Gesamtsummenscore (KCCQ-OSS) darstellen, der als Mittelwert der Werte der Domänen Symptome (Symptomlast und -häufigkeit), körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und soziale Einschränkungen gebildet wird. Der Recall-Zeitraum beträgt zwei Wochen. Die Werte der einzelnen Domänen sowie des Gesamtsummenscores werden auf eine Skala von 0–100 transformiert, wobei höhere Werte für einen besseren Zustand des Patienten stehen. Der KCCQ-Fragebogen wird zu Baseline und alle sechs Monate während der DB-Phase erhoben. Ergebnisdarstellung • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline • Liniendiagramme mit der medianen Änderung [95 %-KI] gegenüber dem Wert zu Baseline im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe auf Basis der beobachteten Werte ohne Imputation • Anteile der Patienten mit Veränderung des Skalenwertes des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline Statistische Analyse Die statistische Analyse des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen. Der Behandlungseffekt hinsichtlich der Änderung zu Baseline wird für jede Behandlungsgruppe als LS *Mean* (SEM) zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Fehlende Werte zur Änderung des KCCQ-OSS aufgrund von Tod wurden aus imputierten Domänenscores zu diesem Zeitpunkt abgeleitet. Die Imputation der Veränderung des Domänenscores erfolgte auf Basis von 20 Zufallsstichproben aus den schlechtesten 10 % der Ergebnisse desselben Behandlungsarms und derselben Subgruppe „Tafamidis-Behandlung zu Baseline“, begrenzt durch die ungünstigste Veränderung des Patienten (Wert 0 minus Wert zu Baseline). In allen anderen Fällen wurden fehlende Werte unter der Annahme von *Missing at Random* (MAR) durch das MMRM-Modell implizit imputiert.
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; KI: Konfidenzintervall; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy*	

Questionnaire; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des KCCQ-OSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung des KCCQ-OSS“ ist ein patientenberichteter Endpunkt, der nach klinischen Standards erhoben wurde. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells und Anwendung prädefinierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des KCCQ-OSS“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des KCCQ-OSS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung des KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Vutrisiran (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Baseline, n MW (SD)	325 72,96 (19,44)	327 72,26 (19,92)	195 70,29 (20,21)	198 69,93 (20,80)
Monat 30, n MW (SD)	253 71,17 (21,37)	235 67,17 (22,80)	140 69,08 (21,36)	132 63,23 (22,85)
Veränderung zu Baseline[a], n MW-Veränderung (SD) *LS Mean* (SEM)	306 -9,34 (21,44) -9,68 (1,19)	298 -15,39 (22,15) -15,49 (1,26)	180 -10,25 (23,49) -10,78 (1,66)	175 -19,50 (23,37) -19,47 (1,73)
Behandlungseffekt[a,b] *LS Mean Difference* [95 %-KI] p-Wert	 5,80 [2,40; 9,20] 0,0008		 8,69 [3,98; 13,40] 0,0003	

a: Fehlende Werte zur Änderung des KCCQ-OSS aufgrund von Tod wurden aus imputierten Domänenscores zu diesem Zeitpunkt abgeleitet. Die Imputation der Veränderung des Domänenscores erfolgte auf Basis von 20 Zufallsstichproben aus den schlechtesten 10 % der Ergebnisse desselben Behandlungsarms und derselben Subgruppe „Tafamidis-Behandlung zu Baseline“, begrenzt durch die ungünstigste Veränderung des Patienten (Wert 0 minus Wert zu Baseline). In allen anderen Fällen wurden fehlende Werte unter der Annahme von *Missing at Random* (MAR) durch das MMRM-Modell implizit imputiert.

b: Der Behandlungseffekt basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MAR: *Missing at Random*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten zum Erhebungszeitpunkt; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

In der Analyse der mittleren Veränderung des KCCQ-OSS zeigt sich zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline eine deutlich stärkere Abnahme (Verschlechterung) des KCCQ-OSS unter Placebo (LS *Mean* [SD]: -15,39 [22,15]) als unter Vutrisiran (LS *Mean* [SD]: -9,34 [21,44]) (Tabelle 4-48). Ähnlich fielen die Unterschiede auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation aus. Auch hier war die Abnahme des KCCQ-OSS unter Vutrisiran (LS *Mean* [SD] -10,25 [23,49]) deutlich milder ausgeprägt als unter Placebo (LS *Mean* (SD) -19,50 [23,37]). Bei Betrachtung der beobachteten Werte ohne Imputation zeigt sich, dass der KCCQ-OSS und damit die Lebensqualität der Patienten unter Behandlung mit Vutrisiran über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg erhalten werden konnte, während sich unter Placebo eine zunehmende Verschlechterung zeigt (Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15).

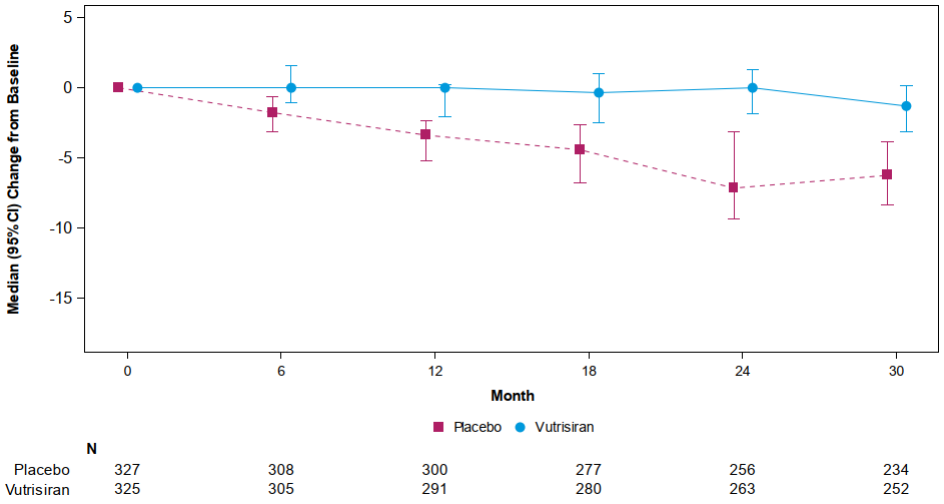


Abbildung 4-14: Liniendiagramm der Veränderung des KCCQ-OSS (Gesamtpopulation)

Veränderung der beobachteten Werte des KCCQ-OSS ohne Imputation für die Gesamtpopulation. Dargestellt ist die mediane Veränderung (95 %-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

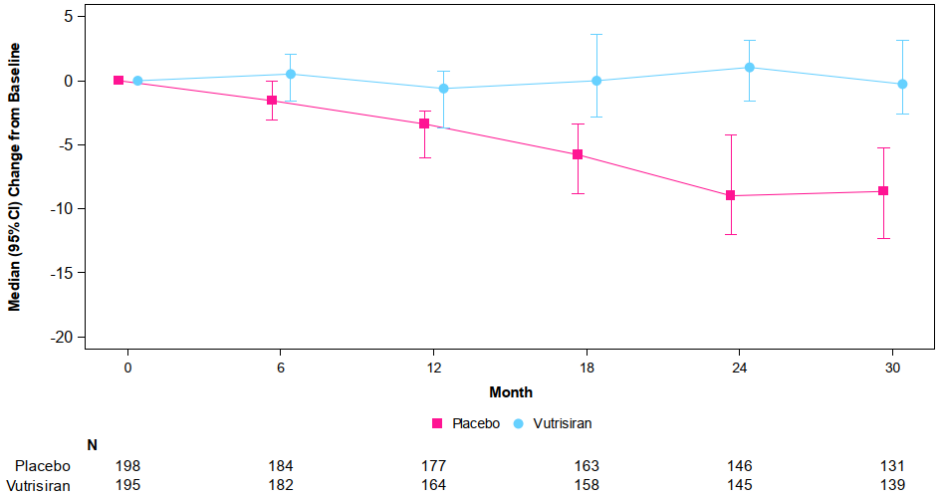


Abbildung 4-15: Liniendiagramm der Veränderung des KCCQ-OSS (Vutrisiran-Monotherapie)

Veränderung der beobachteten Werte des KCCQ-OSS ohne Imputation für die Vutrisiran-Monotherapie-population. Dargestellt ist die mediane Veränderung (95 %-KI) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Veränderung des KCCQ-OSS zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline sind sowohl in der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 5,80 [2,40; 9,20]; p = 0,0008) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 8,69 [3,98; 13,40]; p = 0,0003) statistisch signifikant zum Vorteil von Vutrisiran (Tabelle 4-48).

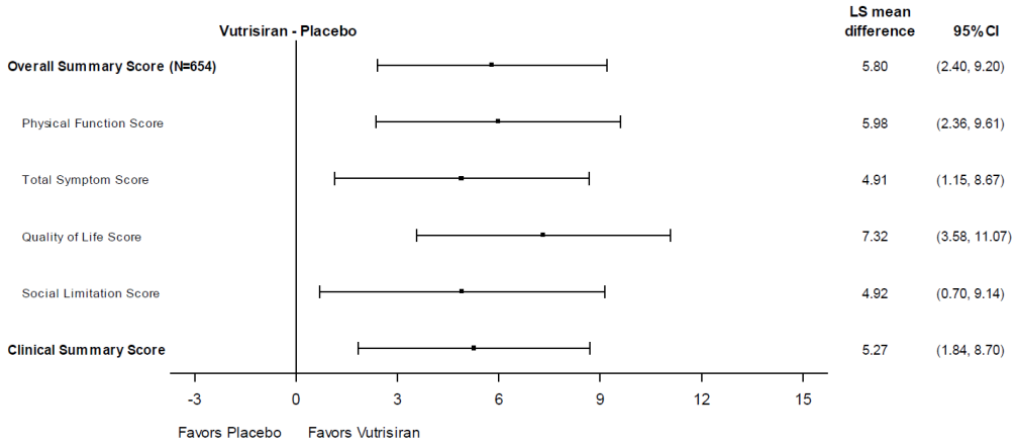


Abbildung 4-16: Forest Plot der Veränderung der KCCQ-Domänen (Gesamtpopulation)

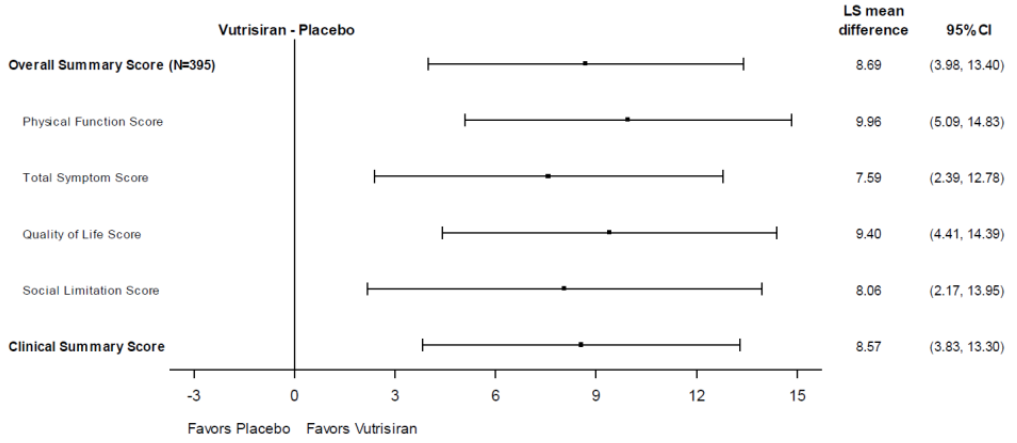


Abbildung 4-17: Forest Plot der Veränderung der KCCQ-Domänen (Vutrisiran-Monotherapie)

Zusätzlich zum KCCQ-OSS wurden auch die 4 einzelnen Domänen Symptome, Körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und Soziale Einschränkung sowie der klinische Summenscore statistisch ausgewertet. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation weisen mit Vutrisiran behandelte Patienten bei allen Vergleichen statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo auf (Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Statistik	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Vutrisiran (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Veränderung um > 5 Punkte im Vergleich zu Baseline, n (%)	77 (23,6)	47 (14,3)	50 (25,5)	21 (10,6)
Veränderung um ≤ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline, n (%)	175 (53,7)	187 (57,0)	89 (45,4)	110 (55,3)
Fehlend aufgrund von Tod, n (%)	54 (16,6)	64 (19,5)	41 (20,9)	44 (22,1)
Fehlend aus anderen Gründen, n (%)	20 (6,1)	30 (9,1)	16 (8,2)	24 (12,1)
Beobachtet, n	252	234	139	131
Veränderung um > 5 Punkte im Vergleich zu Baseline, [95-%-KI]	30,6 [24,9; 36,2]	20,1 [15,0; 25,2]	36,0 [28,0; 43,9]	16,0 [9,7; 22,3]
Behandlungseffekte				
Differenz in % [95 %-KI][a]	10,5 [2,8; 18,1]		19,9 [9,8; 30,1]	
Odds Ratio [95 %-KI][b]	1,7 [1,1; 2,6]		2,9 [1,6; 5,5]	
Adjustierte Differenz in % [95 %-KI] p-Wert[c]	10,5 [2,8; 18,2] 0,0078		19,9 [9,8; 30,1] 0,0003	

a: 95 %-KI mittels Wald-Methode.

b: 95 %-KI für die Gesamtpopulation mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Modell (stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline); für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation wird das exakte KI des Odds Ratio dargestellt.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die adjustierte Risikodifferenz, das 95 %-KI und der p-Wert des ATTR-Amyloidose-Stadium aus der Mantel-Haenszel-Risikodifferenz, stratifiziert nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ermittelt. Für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation wird die beobachtete Differenz dargestellt, der p-Wert wurde auf Basis des *Fishers Exact Test* berechnet.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

Nach einer Behandlungszeit von 30 Monaten hatten in der Gesamtpopulation 23,6 % der Patienten in der Vutrisiran-Gruppe eine Veränderung des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte, verglichen mit nur 14,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-49). Dementsprechend weisen mehr Patienten in der Vutrisiran-Gruppe als unter Placebo eine klinisch bedeutsame Verbesserung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der DB-Phase auf (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 10,5 [2,8; 18,2]; p = 0,0078). Eine vergleichbare Verbesserung der Lebensqualität durch Vutrisiran konnte auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation gezeigt werden. Hierbei ist der Anteil an Patienten, die eine Veränderung des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte verzeichneten, im Vutrisiran-Arm (25,5 %) noch stärker gegenüber Placebo (10,6 %) ausgeprägt. Auch hier wurden in der Vutrisiran-Behandlungsgruppe zu Monat 30 der DB-Phase statistisch signifikant mehr Patienten mit einer Veränderung des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte gegenüber Placebo beobachtet (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 19,9 [9,8; 30,1]; p = 0,0003).

Insgesamt kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Behandlung mit Vutrisiran sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation über 30 Monate hinweg im Mittel weitestgehend erhalten werden. Zudem ist eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Behandlung mit Vutrisiran statistisch signifikant wahrscheinlicher als unter Placebo.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung des KCCQ-OSS“.

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

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung der Veränderung des Norfolk-QoL-DN

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Patienten mit einer ATTR-CM können auch Symptome einer Polyneuropathie aufweisen. Bei dem Norfolk-QoL-DN-Fragebogen bewerten die Patienten selbst den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden. Der Fragebogen, der aus insgesamt 35 Fragen besteht, setzt sich aus fünf Domänen zusammen: • Physische Funktionen/Große Nervenfasern (15 Fragen) • Alltagsaktivitäten (5 Fragen) • Symptome (8 Fragen) • Kleine Nervenfasern (4 Fragen) • Autonome Funktionen (3 Fragen) Die Antworten der Patienten werden in Punkte überführt, sodass ein Gesamtwert generiert wird. Die Generierung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes ist je nach Antwortmöglichkeit abhängig von einem distinkten Punkteverteilungs-Algorithmus, sodass die Spanne des Gesamtwertes insgesamt -4 Punkte bis 136 Punkte umfassen kann. Dabei implizieren kleinere Summenwerte eine geringere Symptomatik und eine bessere Lebensqualität als höhere Summenwerte. Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde zu Baseline und während der DB-Phase zu Monat 6, 12, 24 und 30 erhoben. Im Dossier wird die prädefinierte Auswertung der mittleren Veränderung des Gesamtscore zu Monat 30 dargestellt. Ergebnisdarstellung • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline • Liniendiagramme mit der mittleren Änderung als LS *Mean* ± SEM gegenüber dem Wert zu Baseline im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe Statistische Analyse Die statistische Analyse des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen. In der Ergebnistabelle wird der Behandlungseffekt auf die Änderung gegenüber Baseline als LS *Mean* (SEM) für jede Behandlungsgruppe zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungsunterschied wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert.

ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; REML: *Restricted Maximum Likelihood*; SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung des Norfolk-QoL-DN in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung des Norfolk-QoL-DN“ ist ein patientenberichteter Endpunkt, der nach klinischen Standards erhoben wurde. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des Norfolk-QoL-DN“ daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
Statistik	**Vutrisiran (N = 326)**	**Placebo (N = 328)**	**Vutrisiran (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Baseline, n	322	326	195	198
MW (SD)	17,5 (17,5)	17,5 (18,0)	19,2 (18,7)	19,6 (19,5)
Monat 30, n	253	235	140	132
MW (SD)	21,1 (20,4)	25,0 (22,5)	23,4 (21,1)	28,0 (22,5)
Veränderung zu Baseline, n	249	233	139	131
MW-Veränderung (SD)	4,2 (15,2)	8,5 (15,8)	3,9 (16,3)	9,9 (17,3)
LS *Mean* (SEM)	5,1 (0,9)	10,4 (1,0)	5,0 (1,3)	1 2,5 (1,5)
Behandlungseffekt[a]				
LS *Mean Difference* [95 %-KI]	-5,3 [-8,1; -2,6]		-7,5 [-11,4; -3,7]	
p-Wert	0,0001		0,0001	

a: Die statistische Analyse des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo basiert auf einem *Restricted Maximum Likelihood* (REML) *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM)-Modell. Das MMRM-Modell enthält als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, und die Behandlung, die Visite, den Typ der ATTR-Amyloidose, die Altersgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite als feste Effektgrößen. Die Analyse der Gesamtpopulation beinhaltet zusätzlich die Tafamidis-Behandlung zu Baseline sowie den Interaktionsterm Behandlung × Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen.

ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; n: Anzahl an Patienten zum Erhebungszeitpunkt; Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; REML: *Restricted Maximum Likelihood;* SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SEM: Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

Im Studienverlauf zeigt sich in der Gesamtpopulation bei Patienten in der Placebo-Gruppe (LS *Mean* [SD]: 8,5 [15,8]) anhand der Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts von Baseline zu Monat 30 eine deutlichere Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Vutrisiran-Gruppe (LS *Mean* [SD]: 4,2 [15,2]) (Tabelle 4-52 und Abbildung 4-18). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -5,3 [-8,1; -2,6]; p = 0,0001). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation wurden vergleichbare Ergebnisse beobachtet (Tabelle 4-52 und Abbildung 4-19). In dieser Population veränderte sich der Gesamtwert des Norfolk-QoL-DN von Baseline bis Monat 30 unter Vutrisiran im Mittel um 3,9 (16,3) und unter Placebo um 9,9 (17,3) Punkte. Der Behandlungsunterschied ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -7,5 [-11,4; -3,7]; p = 0,0001).

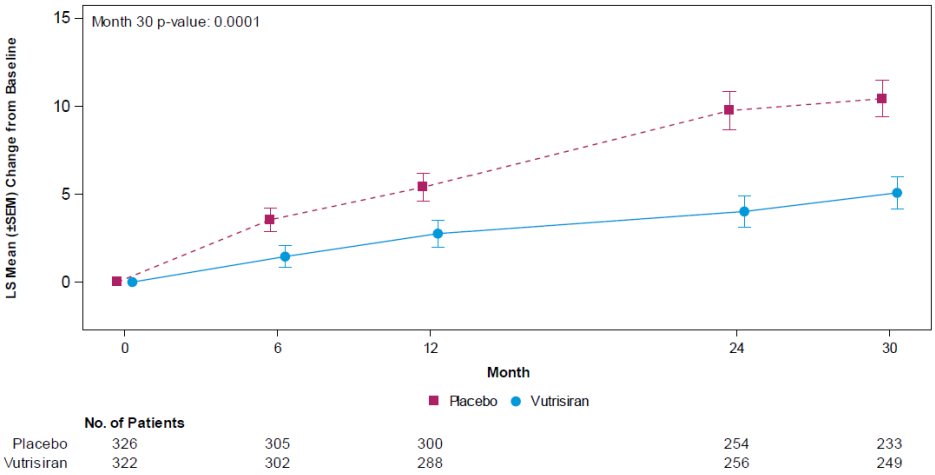


Abbildung 4-18: Liniendiagramm der Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts (Gesamtpopulation)

Veränderung der Werte des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts für die Gesamtpopulation. Dargestellt ist die mittlere Veränderung als LS *Mean* (SEM) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

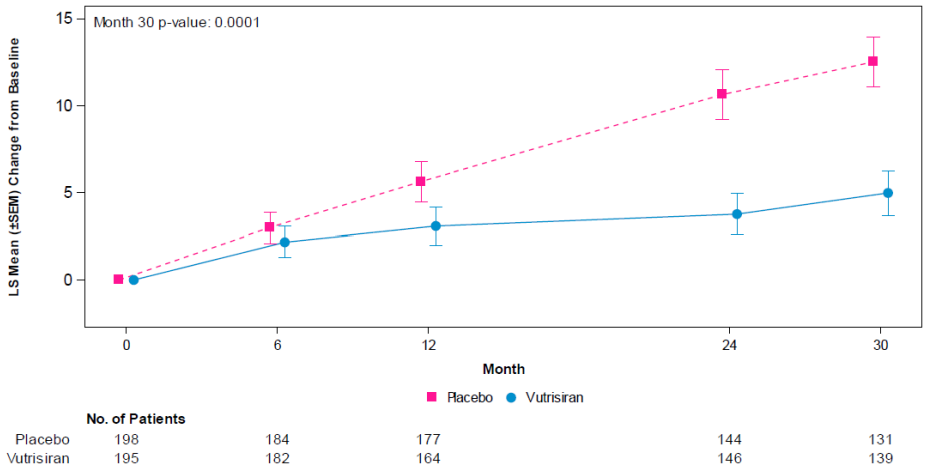


Abbildung 4-19: Liniendiagramm der Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts (Vutrisiran-Monotherapie)

Veränderung der Werte des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Dargestellt ist die mittlere Veränderung als LS *Mean* (SEM) von Baseline im Verlauf der DB-Phase.

Diese Ergebnisse in der Gesamtpopulation und der Vutrisiran-Monotherapiepopulation zeigen, dass die Vorteile von Vutrisiran bei der Aufrechterhaltung des Wohlbefindens und der Lebensqualität von Patienten mit einer ATTR-CM auch im Zusammenhang mit einer Polyneuropathie bestehen.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung des Norfolk-QoL-DN“.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Die Analyse von unerwünschten Ereignissen (UE) wurde basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation in der DB-Phase und bis zur ersten Dosis in der OLE, bei Patienten, die in die OLE eingetreten sind, bzw. bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, bei Patienten, die die Studie abgebrochen oder nach der DB-Phase beendet haben, aufgetreten sind. Die UE werden standardisiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Kodierungssystem (Version 23.0) klassifiziert und unter Verwendung von SOC und PT angegeben. Die Bewertung der Schweregrade erfolgte nach im Studienprotokoll präspezifizierten Kriterien, sodass eine einheitliche Einstufung des Schweregrads an allen Studienzentren gewährleistet war. Die Schweregrade sind wie folgt definiert: • Mild: asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt. • Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt; Einschränkung altersgerechter Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Umgang mit Geld). • Schwer: Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstpflegeaktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Selbsternährung, Toilettengang, Medikamenteneinnahme und nicht bettlägerig); ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt; ODER Tod im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis. Ergebnisdarstellung • Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrads (als Gesamtrate sowie auf Ebene der SOC und PT für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind) • Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE (als Gesamtrate sowie auf Ebene von SOC und PT für schwere UE, die (a) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) Statistische Analysemethode Für die Auswertung von UE auf Basis der Sicherheitspopulationen waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-B prädefiniert. Dementsprechend wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe deskriptiv dargestellt.

DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); PT: *Preferred Term*; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Die Einschätzung des Schweregrads erfolgte durch den Prüfarzt. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF- bzw. mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
UE jeglichen Schweregrads	322 (98,8)	323 (98,5)	192 (98,0)	194 (97,5)
Zusammenhang mit Studienmedikation	41 (12,6)	46 (14,0)	18 (9,2)	23 (11,6)
Schwere UE	158 (48,5)	194 (59,1)	93 (47,4)	126 (63,3)
Zusammenhang mit Studienmedikation	1 (0,3)	2 (0,6)	0	1 (0,5)

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Während der DB-Phase wurde für fast alle Patienten in der Vutrisiran-Gruppe (322 [98,8 %]) und in der Placebo-Gruppe (323 [98,5 %]) der Gesamtpopulation mindestens ein UE beobachtet (Tabelle 4-55). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation wurden ähnliche Raten berichtet (Vutrisiran: 192 [98,0 %]; Placebo: 194 [97,5 %]). Allerdings bestand nur bei 41 (12,6 %) bzw. 46 (14,0 %) der Patienten der Vutrisiran- bzw. Placebo-Gruppe in der Gesamtpopulation und bei 18 (9,2 %) bzw. 23 (11,6 %) der Patienten der Vutrisiran- bzw. Placebo-Gruppe in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation ein Zusammenhang mit der Studienmedikation (Tabelle 4-55). Das Auftreten von arzneimittelbedingten UE unter Vutrisiran und unter Placebo ist demnach vergleichbar selten.

Schwere unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation wurden bei 158 (48,5 %) Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und 194 (59,1 %) Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet (Tabelle 4-55). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation wurden schwere UE bei 93 (47,4 %) Patienten beobachtet, die mit Vutrisiran behandelt wurden. In der Placebo-Gruppe waren hingegen 126 (63,3 %) Patienten von schweren UE betroffen. Demnach zeigt sich unter Placebo ein im Vergleich zu Vutrisiran höherer Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein schweres UE auftrat. In beiden Behandlungsgruppen standen schwere UE nur in Einzelfällen im Zusammenhang mit der Studienmedikation (Tabelle 4-55).

Die ATTR-Amyloidose ist eine schwerwiegende, schnell voranschreitende Erkrankung. Patienten leiden gewöhnlicherweise unter zunehmend schwächenden Symptomen und einer hohen Morbidität und Mortalität, denen nur durch eine frühzeitige medikamentöse Behandlung entgegengewirkt werden kann [54, 64]. Die beobachteten Gesamtraten an UE und schweren UE, insbesondere ohne einen Zusammenhang mit der Studienmedikation, sind daher nicht ungewöhnlich.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE auf Ebene von SOC und PT die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Herzerkrankungen	147 (45,1)	169 (51,5)	90 (45,9)	115 (57,8)
Vorhofflimmern	69 (21,2)	68 (20,7)	30 (15,3)	35 (17,6)
Herzinsuffizienz	101 (31,0)	128 (39,0)	71 (36,2)	99 (49,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (10,1)	43 (13,1)	23 (11,7)	24 (12,1)
Obstipation	33 (10,1)	43 (13,1)	23 (11,7)	24 (12,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	56 (17,2)	64 (19,5)	17 (8,7)	29 (14,6)
Ermüdung	28 (8,6)	45 (13,7)	10 (5,1)	17 (8,5)
Ödem peripher	33 (10,1)	25 (7,6)	9 (4,6)	15 (7,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110 (33,7)	126 (38,4)	60 (30,6)	77 (38,7)
COVID-19	87 (26,7)	99 (30,2)	44 (22,4)	61 (30,7)
Harnwegsinfektion	33 (10,1)	38 (11,6)	22 (11,2)	23 (11,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	42 (12,9)	69 (21,0)	22 (11,2)	29 (14,6)
Sturz	42 (12,9)	69 (21,0)	22 (11,2)	29 (14,6)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	48 (14,7)	51 (15,5)	28 (14,3)	31 (15,6)
Gicht	48 (14,7)	51 (15,5)	28 (14,3)	31 (15,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	66 (20,2)	66 (20,1)	34 (17,3)	27 (13,6)
Arthralgie	33 (10,1)	39 (11,9)	12 (6,1)	11 (5,5)
Rückenschmerzen	39 (12,0)	32 (9,8)	25 (12,8)	17 (8,5)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (9,8)	43 (13,1)	12 (6,1)	29 (14,6)
Schwindelgefühl	32 (9,8)	43 (13,1)	12 (6,1)	29 (14,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (13,2)	51 (15,5)	26 (13,3)	29 (14,6)
Dyspnoe	43 (13,2)	51 (15,5)	26 (13,3)	29 (14,6)

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die am häufigsten unter Vutrisiran bzw. Placebo berichteten UE auf Ebene der SOC und PT in der Gesamtpopulation waren die PT „Herzinsuffizienz“ (Vutrisiran: 101 [31,0 %]; Placebo: 128

[39,0 %]), „COVID-19“ (Vutrisiran: 87 [26,7 %]; Placebo: 99 [30,2 %]) und „Vorhofflimmern“ (Vutrisiran: 69 [21,2 %]; Placebo: 68 [20,7 %]).

Insbesondere bei UE der PT „Herzinsuffizienz“ sowie „Sturz“ konnten mehr Ereignisse in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Vutrisiran-Gruppe beobachtet werden. Darüber hinaus trat keines der UE in der Vutrisiran-Gruppe um mehr als 3 %-Punkte häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

Die Ergebnisse der Vutrisiran-Monotherapiepopulation sind konsistent zu den Beobachtungen für die Gesamtpopulation der Studie.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwere UE auf Ebene von SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Patienten mit mindestens einem schweren UE, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Herzerkrankungen	83 (25,5)	99 (30,2)	45 (23,0)	66 (33,2)
Vorhofflimmern	13 (4,0)	11 (3,4)	5 (2,6)	6 (3,0)
Herzinsuffizienz	32 (9,8)	47 (14,3)	20 (10,2)	40 (20,1)
Herzinsuffizienz akut	4 (1,2)	10 (3,0)	2 (1,0)	4 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,1)	19 (5,8)	6 (3,1)	14 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (4,0)	26 (7,9)	8 (4,1)	14 (7,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (10,1)	45 (13,7)	18 (9,2)	33 (16,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (5,8)	23 (7,0)	9 (4,6)	11 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (2,8)	12 (3,7)	3 (1,5)	8 (4,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (8,3)	21 (6,4)	11 (5,6)	9 (4,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (2,1)	17 (5,2)	6 (3,1)	9 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (7,1)	31 (9,5)	11 (5,6)	20 (10,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (4,6)	12 (3,7)	7 (3,6)	8 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,9)	17 (5,2)	9 (4,6)	9 (4,5)

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwere UE in der Gesamtpopulation sind am häufigsten innerhalb der SOC „Herzerkrankungen“ (Vutrisiran: 83 [25,5 %]; Placebo: 99 [30,2 %]) sowie des zugrundeliegenden PT „Herzinsuffizienz“ (Vutrisiran: 32 [9,8 %]; Placebo: 47 [14,3 %]), der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Vutrisiran: 33 [10,1 %]; Placebo: 45 [13,7 %]) sowie der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Vutrisiran: 23 [7,1 %]; Placebo: 31 [9,5 %]) aufgetreten und wurden etwas häufiger unter Placebo als unter Vutrisiran beobachtet (Tabelle 4-57). Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Tabelle 4-57).

Die schweren Symptomatiken, die das Herz und das Nervensystem betreffen, stehen jeweils im Einklang mit der Morbidität der Grunderkrankung ATTR-Amyloidose.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“.

4.3.1.3.1.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	<u>Endpunktbeschreibung</u> Die Analyse von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) wurde basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation in der DB-Phase und bis zur ersten Dosis in der OLE, bei Patienten, die in die OLE eingetreten sind, bzw. bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, bei Patienten, die die Studie abgebrochen oder nach der DB-Phase beendet haben, aufgetreten sind. Die SUE werden standardisiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Kodierungssystem (Version 23.0) klassifiziert und unter Verwendung von SOC und PT angegeben. Gemäß dem Studienprotokoll [98] war als ein SUE jegliches schädliches medizinisches Ereignis definiert, das unabhängig von der Dosis: • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das den Patienten unmittelbar nach seinem Eintritt in Lebensgefahr bringt. Es handelt sich nicht um ein Ereignis, das, wenn es in einer schwereren Form eingetreten wäre, zum Tod hätte führen können), • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert, • zu dauerhafter oder erheblicher Behinderung oder Invalidität führt, • zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führt, • ein bedeutsames medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich ist oder eine stationäre Behandlung erforderlich macht, welches jedoch den Patienten gefährdet oder eine Intervention erfordert, um ein Ereignis nach den vorherigen Definitionen zu verhindern (z. B. allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause erfordern, Blutdyskrasien, Krämpfe oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder -missbrauch). <u>Ergebnisdarstellung</u> • Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE (als Gesamtrate sowie auf Ebene von SOC und PT für SUE, die (a) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) <u>Statistische Analysemethode</u> Für die Auswertung von UE auf Basis der Sicherheitspopulationen waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-B prädefiniert. Dementsprechend wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe deskriptiv dargestellt.

DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); PT: *Preferred Term*; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Die Einschätzung darüber, ob es sich um ein schwerwiegendes UE handelt, erfolgte durch den Prüfarzt. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF- bzw. mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für SUE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SUE	201 (61,7)	220 (67,1)	112 (57,1)	135 (67,8)
Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,5)

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

In der DB-Phase der Studie HELIOS-B wurde in der Gesamtpopulation bei 201 (61,7 %) Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden, bzw. 220 (67,1 %) Patienten der Placebo-Gruppe mindestens ein SUE berichtet (Tabelle 4-60). In der Vutrisiran-Monotherapie-population wiesen 112 (57,1 %) Patienten unter Vutrisiran und 135 (67,8 %) Patienten unter Placebo mindestens ein SUE auf (Tabelle 4-60). Demnach ist der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE in beiden Analysepopulationen unter Vutrisiran anteilig geringer als unter Placebo. In beiden Behandlungsgruppen standen SUE nur in Einzelfällen im Zusammenhang mit der Studienmedikation (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für SUE auf Ebene von SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Herzerkrankungen	116 (35,6)	124 (37,8)	60 (30,6)	78 (39,2)
Vorhofflimmern	26 (8,0)	20 (6,1)	7 (3,6)	7 (3,5)
Herzinsuffizienz	38 (11,7)	57 (17,4)	25 (12,8)	43 (21,6)
Herzinsuffizienz akut	13 (4,0)	18 (5,5)	5 (2,6)	6 (3,0)
Stauungsinsuffizienz	4 (1,2)	15 (4,6)	2 (1,0)	7 (3,5)
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	13 (4,0)	21 (6,4)	8 (4,1)	11 (5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (4,6)	27 (8,2)	8 (4,1)	13 (6,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (16,0)	53 (16,2)	27 (13,8)	40 (20,1)
Pneumonie	12 (3,7)	10 (3,0)	5 (2,6)	6 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26 (8,0)	25 (7,6)	13 (6,6)	12 (6,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (4,0)	15 (4,6)	4 (2,0)	9 (4,5)

Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	25 (7,7)	21 (6,4)	11 (5,6)	8 (4,0)
Osteoarthrose	10 (3,1)	8 (2,4)	5 (2,6)	2 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3,4)	20 (6,1)	9 (4,6)	10 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (9,5)	31 (9,5)	16 (8,2)	20 (10,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (7,7)	21 (6,4)	15 (7,7)	10 (5,0)
Akute Nierenschädigung	11 (3,4)	10 (3,0)	7 (3,6)	5 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (5,8)	22 (6,7)	10 (5,1)	11 (5,5)
Gefäßerkrankungen	13 (4,0)	10 (3,0)	6 (3,1)	7 (3,5)

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die am häufigsten unter Vutrisiran bzw. Placebo berichteten SUE auf Ebene der SOC und PT in der Gesamtpopulation waren die SOC „Herzerkrankungen“ (Vutrisiran: 116 [35,6 %]; Placebo: 124 [37,8 %]) mit dem zugehörigen PT „Herzinsuffizienz“ (Vutrisiran: 38 [11,7 %]; Placebo: 57 [17,4 %]), die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Vutrisiran: 52 [16 %]; Placebo: 53 [16,2 %]) und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Vutrisiran: 31 [9,5 %]; Placebo: 31 [9,5 %]) (Tabelle 4-61). Die Ergebnisse der Vutrisiran-Monotherapie-population sind konsistent zu den Beobachtungen für die Gesamtpopulation der Studie (Tabelle 4-61).

Wie auch schwere UE treten SUE häufig in SOC auf, die im Einklang mit der Grunderkrankung ATTR-Amyloidose stehen.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Schwerwiegende UE“.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung der UE, die zum Therapieabbruch führten

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Die Analyse von UE wurde basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation in der DB-Phase und bis zur ersten Dosis in der OLE, bei Patienten, die in die OLE eingetreten sind, bzw. bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, bei Patienten, die die Studie abgebrochen oder nach der DB-Phase beendet haben, aufgetreten sind. Die UE werden standardisiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Kodierungssystem (Version 23.0) klassifiziert und unter Verwendung von SOC und PT angegeben. Ergebnisdarstellung • Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte (als Gesamtrate sowie auf Ebene der SOC und PT) Statistische Analysemethode Für die Auswertung von UE auf Basis der Sicherheitspopulationen waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-B prädefiniert. Dementsprechend wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe deskriptiv dargestellt.
DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); PT: *Preferred Term*; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Die Einschätzung darüber, ob und welches UE zum Therapieabbruch führte, erfolgte durch den Prüfarzt. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF- bzw. mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
UE, die zum Therapieabbruch führten	10 (3,1)	13 (4,0)	6 (3,1)	10 (5,0)
Zusammenhang mit der Studienmedikation	0	1 (0,3)	0	0
N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Sowohl in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 10 [3,1 %]; Placebo: 13 [4,0 %]) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 6 [3,1 %]; Placebo: 10 [5,0 %]) sind die Gesamtraten an UE, die zum Therapieabbruch führten, zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-64). Für keines dieser Ereignisse bestand bei mit Vutrisiran behandelten Patienten ein Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene von SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-B)

Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Herzerkrankungen	4 (1,2)	2 (0,6)	3 (1,5)	1 (0,5)

Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Herzinsuffizienz	4 (1,2)	1 (0,3)	3 (1,5)	1 (0,5)
Stauungsinsuffizienz	0	1 (0,3)	0	0
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0	0	0
Sehverschlechterung	1 (0,3)	0	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Abdominalschmerz	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3)	3 (0,9)	1 (0,5)	3 (1,5)
Asthenie	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Progression einer Erkrankung	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	2 (0,6)	0	2 (1,0)
Pneumonie	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Septischer Schock	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Untersuchungen	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Prostata-spezifisches Antigen erhöht	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	2 (0,6)	0	0
Hepatozelluläres Karzinom	0	1 (0,3)	0	0
Neubildung der Lunge bösartig	0	1 (0,3)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (1,0)	2 (1,0)
Apoplektischer Insult	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Demenz	1 (0,3)	0	1 (0,5)	0
Hämorrhagischer Schlaganfall	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Ischämischer Schlaganfall	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Vertebrobasilärer Infarkt	1 (0,3)	0	1 (0,5)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,5)

Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Akute Nierenschädigung	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Nierenversagen	1 (0,3)	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,5)
Belastungsdyspnoe	1 (0,3)	0	0	0
Orthopnoe	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die häufigsten UE, die zum Therapieabbruch führten, waren UE der SOC „Herzerkrankungen“ (Vutrisiran: 4 [1,2 %]; Placebo: 2 [0,6 %]) mit dem darunter gefassten PT “Herzinsuffizienz“ (Vutrisiran: 4 [1,2 %]; Placebo: 1 [0,3 %]). Weitere Gründe für einen Therapieabbruch waren beispielsweise UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (PT „Asthenie“, „Progression einer Erkrankung“ und „Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes“) sowie der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (PT „Apoplektischer Insult“, „Demenz“, „Hämorrhagischer Schlaganfall“, „Ischämischer Schlaganfall“ und „Vertebrobasilärer Infarkt“). Alle UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-65 aufgeführt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die meisten UE, die zum Therapieabbruch führten, mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen.

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „UE, die zum Therapieabbruch führten“.

4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Studie	Operationalisierung
HELIOS-B	Endpunktbeschreibung Die Analyse von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) wurde basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation in der DB-Phase und bis zur ersten Dosis in der OLE, bei Patienten, die in die OLE eingetreten sind, bzw. bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, bei Patienten, die die Studie abgebrochen oder nach der DB-Phase beendet haben, aufgetreten sind. Die UE werden standardisiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Kodierungssystem (Version 23.0) klassifiziert und unter Verwendung von SOC und PT angegeben. Die folgenden unerwünschten UESI auf Basis der SMQ werden im Dossier dargestellt: • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche (prädefiniert im SAP) • Akutes Nierenversagen – Enger und breiter Umfang • Maligne oder unspezifizierte Tumoren • Herzinsuffizienz – Enger und breiter Umfang • Torsade de Pointes/QT-Verlängerung – Enger und breiter Umfang Außerdem werden folgende ergänzende UE-Auswertungen als UESI im Dossier dargestellt: • *High Level Group Term* (HLGT) "Herzrhythmusstörungen" • Reaktionen an der Injektionsstelle • SOC „Augenerkrankungen" Ergebnisdarstellung • Anteil an Patienten mit einem UESI jeglichen Schweregrads (Gesamtrate) Statistische Analysemethode Für die Auswertung von UE auf Basis der Sicherheitspopulationen waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-B prädefiniert. Dementsprechend wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe deskriptiv dargestellt.
DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; HLGT: *High Level Group Term;* MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); PT: *Preferred Term*; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UESI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-B	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „UE von speziellem Interesse“ wurde nach klinischen Standards durch den Prüfarzt erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF- bzw. mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „UE von speziellem Interesse“ daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE von speziellem Interesse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem UESI, n (%)	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	56 (17,2)	62 (18,9)	32 (16,3)	37 (18,6)
Akutes Nierenversagen – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	57 (17,4)	34 (17,3)	38 (19,1)
Maligne oder unspezifizierte Tumoren	30 (9,2)	45 (13,7)	12 (6,1)	21 (10,6)
Herzrhythmusstörungen gemäß HLGT	140 (42,9)	152 (46,3)	68 (34,7)	88 (44,2)
Herzinsuffizienz – Enger Umfang	127 (39,0)	169 (51,5)	84 (42,9)	113 (56,8)
Herzinsuffizienz – Enger und breiter Umfang	161 (49,4)	196 (59,8)	96 (49,0)	126 (63,3)
Torsade de Pointes/QT-Verlängerung – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	58 (17,7)	31 (15,8)	32 (16,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle	7 (2,1)	8 (2,4)	0	0
Augenerkrankungen	47 (14,4)	66 (20,1)	20 (10,2)	32 (16,1)

N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Hepatische Ereignisse wurden in der Gesamtpopulation für 56 (17,2 %) Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und für 62 (18,9 %) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation hatten 32 (16,3 %) Patienten unter Vutrisiran und 37 (18,6 %) Patienten unter Placebo mindestens ein hepatisches Ereignis (Tabelle 4-68).

Oftmals ist bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose auch die Niere betroffen und es kann zu einem Nierenversagen und einer Nierenerkrankung im Endstadium kommen. Ereignisse in der SMQ „Akutes Nierenversagen“ wurden für 55 (16,9 %) bzw. 34 (17,3 %) Patienten unter Vutrisiran und für 57 (17,4 %) bzw. 38 (19,1 %) Patienten unter Placebo innerhalb der Gesamtpopulation bzw. der Vutrisiran-Monotherapiepopulation berichtet (Tabelle 4-68).

Aufgrund des Wirkmechanismus und der nichtklinischen Daten wird das Risiko einer karzinogenen Wirkung der Studienmedikation Vutrisiran als gering eingeschätzt. Dennoch wurde in der Patientenpopulation der Studie HELIOS-B die SMQ „Maligne oder unspezifizierte Tumoren“ untersucht. Malignitäten wurden in der Gesamtpopulation für 30 (9,2 %) Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und für 45 (13,7 %) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet (Tabelle 4-68). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation wurden 12 (6,1 %) Patienten unter Vutrisiran und 21 (10,6 %) Patienten unter Placebo mit einem malignen Ereignis identifiziert. Insgesamt wurden in der Vutrisiran-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe weniger Malignitäten festgestellt, sodass ein Zusammenhang von Malignitäten mit der Studienmedikation Vutrisiran ausgeschlossen werden kann. Vielmehr ist anzunehmen, dass

aufgrund des gehobenen Durchschnittsalters der Studienpopulation das allgemeine Risiko einer Krebserkrankung gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt erhöht sein dürfte.

Da Patienten im Anwendungsgebiet der ATTR-CM an kardialen Symptomen leiden und häufig eine progressive Herzinsuffizienz entwickeln, wurden solche kardialen Ereignisse als UESI über den HLGT „Herzrhythmusstörungen“, die SMQ „Herzinsuffizienz“ und die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ bewertet. In beiden Analysegruppen wurden dabei mehr Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der entsprechenden Placebo-Gruppe beobachtet als unter Vutrisiran, sowohl in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 161 [49,4 %]; Placebo: 196 [59,8 %]) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 96 [49,0 %]; Placebo: 126 [63,3 %]) (Tabelle 4-68). Zudem wurden in beiden Analysepopulationen mehr Ereignisse in der Placebo-Gruppe als in der Vutrisiran-Gruppe berichtet, die dem HLGT „Herzrhythmusstörungen“ zugeordnet werden können. Bei insgesamt 140 (42,9 %) Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und 152 (46,3 %) Patienten in der Placebo-Gruppe der Gesamtpopulation ist mindestens ein UE der HLGT „Herzrhythmusstörungen“ aufgetreten. In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation hatten 68 (34,7 %) Patienten unter Vutrisiran und 88 (44,2 %) Patienten unter Placebo ein Ereignis mit dem HLGT „Herzrhythmusstörungen“. Der Anteil der Patienten mit einer mit der SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ ist in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-68).

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 7 (2,1 %) Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und bei 8 (2,4 %) Patienten in der Placebo-Gruppe der Gesamtpopulation beobachtet (Tabelle 4-68). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation traten keine Ereignisse auf.

Durch die Reduktion des TTR-Proteins im Serum führt die Behandlung mit Vutrisiran auch zu einer Verringerung der Vitamin-A-Spiegel im Blutserum. Patienten, die Vutrisiran erhalten, sollten daher Vitamin A supplementieren, um das potenzielle Risiko okulärer Symptome aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu senken. Augenerkrankungen wurden in der Gesamtpopulation bei 47 (14,4 %) Patienten in der Vutrisiran-Gruppe und bei 66 (20,1 %) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet (Tabelle 4-68). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation konnten bei 20 (10,2 %) Patienten unter Vutrisiran und bei 32 (16,1 %) Patienten unter Placebo das Auftreten von mindestens einem Ereignis im Zusammenhang mit Augenerkrankungen beobachtet werden. Somit ergeben sich für beide Analysepopulationen mehr Ereignisse in der Placebo-Gruppe als in der Vutrisiran-Gruppe. Dieses Ergebnis deutet also nicht auf ein erhöhtes Risiko für Augenerkrankungen bei Patienten hin, die mit Vutrisiran behandelt wurden .

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisiert kontrollierte Studie HELIOS-B als beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-B uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „UE von speziellem Interesse“.

Zusammenfassende Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in der Studie HELIOS-B

Insgesamt sind die Gesamtraten jeglicher UE in der Studie HELIOS-B zwischen der Vutrisiran- und der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis schwerer UE, SUE, kardialer UE, kardialer SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, deuten hingegen auf Vorteile für Vutrisiran gegenüber Placebo hin. Aus der Betrachtung der UESI ergeben sich keine Sicherheitssignale für Vutrisiran, sodass die Ergebnisse der Studie HELIOS-B die Sicherheit und Verträglichkeit von Vutrisiran untermauern.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [17]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

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

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

Da gemäß den in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Kriterien für den Einschluss von Studien keine Studie identifiziert wurden, die Vutrisiran direkt mit der zVT Tafamidis vergleicht, wird die zulassungsbegründende placebokontrollierte Phase-3-Studie HELIOS-B als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Nutzens von Vutrisiran in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Die Ergebnisse der Studie HELIOS-B sind nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Dementsprechend liefern auch etwaige Subgruppenanalysen keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf den Zusatznutzen und wurden entsprechend nicht im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt **Alter** **Geschlecht** **<Effektmo-difikator-a>** **<Effektmo-difikator-b>** **<Effektmo-difikator-c>** **<Effektmo-difikator-d>** Studie						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-70 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt **Alter** **Geschlecht** **<Effektmo-difikator-a>** **<Effektmo-difikator-b>** **<Effektmo-difikator-c>** **<Effektmo-difikator-d>** Studie						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie	Quellen
HELIOS-B	• Studienbericht [119] inkl. Protokoll [98] und SAP [110] • Studienpublikation: Fontana et al. [3, 52, 57, 63, 68] • Studienregistereinträge [117, 118, 120]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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 4-71: 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
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro

Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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 4-75: 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>	
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.	

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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.***

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.					

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 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.	

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

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

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem***

zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

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.

Im vorliegenden Dossier ist eine Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran (Amvuttra®) gegenüber der zVT auf Basis direkt vergleichender Studien nicht möglich. Als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Nutzens von Vutrisiran werden in diesem Dossier daher ergänzend die Ergebnisse der zulassungsbegründenden placebokontrollierten Phase-3-Studie HELIOS-B dargestellt. Auf die Durchführung etwaiger Nachauswertungen für das vorliegende Dossier wurde verzichtet.

Die Studie HELIOS-B ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Placebo randomisiert wurden. Die Studie entspricht daher der bestmöglichen Evidenzstufe Ib. Dabei lag der Anteil der an insgesamt sechs Studienzentren in Deutschland eingeschlossenen Patienten bei etwa 5,6 % der Studienpopulation.

Die in die Studie HELIOS-B eingeschlossene Patientenpopulation entspricht dem für dieses Dossier relevanten zugelassenen Anwendungsgebiet von Vutrisiran (Amvuttra®), das erwachsene Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie umfasst. Die Behandlung der Patienten in der doppelblinden Studienphase (DB-Phase) erfolgte gemäß der Fachinformation [1]. Während der DB-Phase der Studie HELIOS-B waren alle Patienten und das Studienpersonal bezüglich der Studienmedikation verblindet. Zusätzlich war das gesamte Studienpersonal gegenüber allen klinischen Laborergebnissen verblindet, die im Rahmen der Studie erhoben wurden und die möglicherweise die Verblindung hätten aufheben können (TTR-Spiegel, Vitamin-A-Spiegel, Pharmakokinetik-Daten und ADA). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert. Die Studienergebnisse sind entsprechend der Charakteristika der Studienteilnehmenden gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie HELIOS-B auf Studienebene daher als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Das Verzerrungspotenzial wurde darüber hinaus im Abschnitt 4.3.1.3.1 auf Ebene der einzelnen Endpunkte differenziert diskutiert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau

der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Vutrisiran (Amvuttra®) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) und zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) [1].

Das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Vutrisiran lautet: „Vutrisiran (Amvuttra®) ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ [1].

Die ATTR-Amyloidose ist eine seltene, rasch fortschreitende und tödlich verlaufende multisystemische Erkrankung. Sie wird durch die Ablagerung von krankheitsverursachenden Amyloidfibrillen aus fehlgefaltetem TTR-Protein in einer Vielzahl von Geweben und Organen verursacht. Der Krankheitsprozess kann entweder erblich oder altersbedingt sein. Die hATTR-Amyloidose geht auf eine pathogene Mutation des *TTR*-Gens zurück, während bei der altersbedingten wtATTR-Amyloidose pathogene TTR-Amyloidfibrillen gebildet werden, ohne dass eine entsprechende Mutation im *TTR*-Gen vorliegt [4-7]. Aufgrund ihres multisystemischen Charakters ist die ATTR-Amyloidose durch ein heterogenes Krankheitsbild mit entsprechend

vielfältigen Symptomen gekennzeichnet. Die Erkrankung beeinträchtigt nicht nur das alltägliche Leben der Betroffenen in erheblichem Maß, sondern führt zu fortschreitenden Symptomen und irreversiblen Organschäden und verläuft innerhalb weniger Jahre tödlich [8-12].

Die Kardiomyopathie ist eine häufige und schwerwiegende Manifestation der ATTR-Amyloidose. Hier lagern sich die TTR-Amyloidfibrillen zwischen den Herzmuskelzellen ab, wodurch das Herzmuskelgewebe zunehmend steifer wird und die normale physiologische Pumpleistung des Herzens immer weiter zurückgeht. Betroffen sind auch die elektrische Signalübertragung im Herzen, die Versorgung der Herzgefäße mit Blut sowie die autonomen Nerven, die an der Regulation des Herzrhythmus beteiligt sind [13]. Diese Manifestation der ATTR-Amyloidose mit kardialer Beteiligung wird als ATTR-CM bezeichnet.

Das klinische Spektrum der ATTR-CM ist weit und reicht von asymptomatischen Verläufen über das Auftreten von Schwindel und Synkopen bis hin zur Entwicklung einer restriktiven Kardiomyopathie und zur progressiven terminalen Herzinsuffizienz. Initial zeigen sich unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsverlust, Ödembildung und Belastungsdyspnoe. Bereits diese frühen Symptome stellen eine hohe Krankheitslast für die Patienten dar und ihre Schwere nimmt im Verlauf der Erkrankung zu [14]. Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [15-17]. Insgesamt stellt eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose eine schwerwiegende Krankheitsmanifestation dar, charakterisiert durch den fortschreitenden Verlust der Herzfunktion und einem vorzeitigen Tod [18, 19]. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose zwischen 2,1 und 5,8 Jahren [17, 20-23].

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose, sondern auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung dieser aggressiv progredient und rasch tödlich verlaufenden Erkrankung angezeigt [4, 5, 23-27]. Eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ist essenziell, um die weitere Ablagerung von toxischem TTR so früh wie möglich zu verhindern [28, 29]. Da die genauen Mechanismen der Fehlfaltung und Ablagerung als Amyloidfibrillen unbekannt sind, besteht insbesondere ein hoher Bedarf an einer Therapie, die die Bildung des toxischen TTR frühzeitig unterbindet, die unterschiedlichen Erscheinungsformen der ATTR-Amyloidose behandelt und ihre verheerenden Auswirkungen begrenzt [14, 30, 31]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist es, die Schädigung des Herzens und weiterer Gewebe und Organe zu begrenzen, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten sowie das Mortalitätsrisiko zu reduzieren [32-34].

Bisher waren die TTR-Stabilisatoren Tafamidis und seit kurzem auch Acoramidis die einzigen Therapieoptionen für Patienten, die an einer ATTR-CM leiden. Beide Arzneimittel binden an die Thyroxinbindungsstellen des TTR und stabilisieren so die TTR-Tetramere [35, 36]. Dieser Wirkmechanismus verhindert also nicht die TTR-Proteinbiosynthese, die den pathologischen Prozess der ATTR-CM antreibt, sondern zielt stattdessen auf einen singulären Punkt in der

Krankheitsentstehung ab, die der TTR-Produktion nachgeschaltet ist. Daher adressieren die TTR-Stabilisatoren auch nicht die weiteren Mechanismen, die zur Pathogenese der ATTR-CM beitragen können, wie beispielsweise das direkte Ausscheiden von TTR-Monomeren in einem toxischen amyloidogenen Zustand aus der Leber in den systemischen Kreislauf oder die Amyloidaggregation von nativem TTR an bereits vorhandene Fibrillen [37-40]. So weisen Patienten, die Tafamidis bzw. Acoramidis erhalten, weiterhin eine Übersterblichkeit auf und ihre Erkrankung schreitet stetig fort, was sich im langfristigen Verlauf der Behandlung in einer zunehmenden Verschlechterung der funktionellen Leistungsfähigkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der zunehmenden kardialen Schädigung äußert [41-50].

Vutrisiran ist die erste für Patienten mit einer ATTR-CM zugelassene Therapie, die mittels RNAi die Bildung von TTR hemmt und damit deutlich früher in den Krankheitsverlauf eingreift als Tafamidis und Acoramidis. Unter Vutrisiran kommt es zu einem schnellen und anhaltenden Knockdown von toxischem TTR. So konnte in der Studie HELIOS-B bei Patienten mit einer ATTR-CM unter Vutrisiran eine mediane Reduktion der TTR-Talspiegel von 87 % zu Monat 30 gegenüber Baseline erzielt werden [3, 51, 52]. Damit adressiert Vutrisiran die grundlegende Ursache der Erkrankung, ein in der ATTR-CM gänzlich neuer Therapieansatz [1, 3]. Die Wirksamkeit von Vutrisiran wurde bereits eindrucksvoll bei der Behandlung der polyneuropathischen Manifestation der ATTR-Amyloidose demonstriert [51].

Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Vutrisiran (Amvuttra®)

Die Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurde am 05.06.2025 durch die Europäische Kommission erteilt [2]. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde mit der Zulassung bestätigt. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt.

Im Rahmen der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurden keine Studien identifiziert, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers ermöglichen. Darüber hinaus bestehen bedeutsame Unterschiede zwischen der pivotalen Studie HELIOS-B für Vutrisiran und der sechs Jahre früher initiierten pivotalen Studie ATTR-ACT für Tafamidis, so dass auch ein indirekter Studienvergleich nicht möglich ist. Dabei entsprechen die in HELIOS-B eingeschlossenen Patienten in Bezug auf eine frühzeitigere Diagnose und dem Einsatz von Hintergrundtherapien einer heutigen Patientenpopulation, wie sie auch in der klinischen Praxis gesehen wird [43]. Daher wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Wirksamkeit (Tabelle 4-82) und Sicherheit (Tabelle 4-83) von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo anhand der pivotalen Phase-3-Studie HELIOS-B als bestverfügbare klinische Evidenz zum medizinischen Nutzen dargestellt [3]. In dieser Studie wurden Patienten mit einer ATTR-CM auf die Behandlungsarme Vutrisiran oder Placebo randomisiert. Zusätzlich konnten Patienten beider Studienarme eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhalten, wenn sie bereits zu Studienbeginn stabil auf diese Medikation eingestellt waren. Dies entspricht einem Anteil von ca. 40 % der Gesamtpopulation. In Anbetracht dessen, dass Tafamidis zu Studienbeginn nicht in allen Ländern verfügbar war, steht dieses Design der

Studie HELIOS-B in Einklang mit ethischen Erwägungsgründen und erlaubte eine Behandlung der Patienten im Placeboarm mit der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren besten Standardtherapie. Als prädefinierte Fragestellung dieser Studie wurde die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation untersucht. Die Monotherapiepopulation umfasst dabei alle Patienten der Gesamtpopulation, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden.

Wirksamkeit

Die nachfolgende Tabelle 4-82 fasst die Ergebnisse der Studie HELIOS-B für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen. In HELIOS-B, der bis heute größten abgeschlossenen Phase-3-Studie im Anwendungsgebiet, wurden dabei alle insgesamt zehn prädefinierten primären und sekundären Endpunkte erreicht, konnten also eine statistische Signifikanz sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation belegen.

Tabelle 4-82: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-B

Studie HELIOS-B	**Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[a] Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	
	Gesamtpopulation (N = 654)	**Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)**
Mortalität		
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Primäranalyse)	HR: 0,718 [0,555; 0,929] p-Wert: 0,0118	HR: 0,672 [0,487; 0,929] p-Wert: 0,0162
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Herztransplantationen und LVAD)	HR: 0,716 [0,553; 0,928] p-Wert: 0,0115	HR: 0,675 [0,488; 0,933] p-Wert: 0,0174
Gesamtmortalität (bis 42 Monate)	HR: 0,645 [0,463; 0,898] p-Wert: 0,0098	HR: 0,655 [0,440; 0,973] p-Wert: 0,0454
Morbidität		
Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz	RRR: 0,787 [0,679; 0,911] p-Wert: 0,0014	RRR: 0,700 [0,578; 0,847] p-Wert: 0,0003
Veränderung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT[b]	LS *Mean Difference*: 26,46 [13,38; 39,55] p-Wert: < 0,0001	LS *Mean Difference*: 32,09 [14,03; 50,15] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse[c]	Adjustierte Differenz in %: 8,7 [1,3; 16,1] p-Wert: 0,0217	Adjustierte Differenz in %: 12,5 [2,7; 22,2] p-Wert: 0,0121

Studie HELIOS-B	**Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo)[a] Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	
	Gesamtpopulation (N = 654)	**Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)**
Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums[c]	Adjustierte Differenz in %: 16,1 [8,1; 24,2] p-Wert: < 0,0001	Adjustierte Differenz in %: 14,8 [3,7; 26,0] p-Wert: 0,0112
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-VAS[d]	LS *Mean Difference*: 4,50 [1,7; 7,4] p-Wert: 0,0020	LS *Mean Difference*: 7,3 [3,2; 11,4] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP[e]	GFCR: 0,68 [0,61; 0,76] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,57 [0,49; 0,66] p-Wert: < 0,0001
Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des Troponin I[e]	GFCR: 0,68 [0,62; 0,75] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,55 [0,48; 0,63] p-Wert: < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS[f]	LS *Mean Difference*: 5,80 [2,40; 9,20] p-Wert: 0,0008	LS *Mean Difference*: 8,69 [3,98; 13,40] p-Wert: 0,0003
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Norfolk-QoL-DN[g]	LS *Mean Difference*: -5,3 [-8,1; -2,6] p-Wert: 0,0001	LS *Mean Difference*: -7,5 [-11,4; -3,7] p-Wert: 0,0001

a: Der Behandlungseffekt für kontinuierliche Analysen wird durch die LS *Mean Difference* bzw. das GFCR zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Der Behandlungseffekt für Zähldaten wird durch das relative Ratenverhältnis (RRR) unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Der Behandlungseffekt für *Time-to-event*-Analysen wird durch das *Hazard Ratio* (HR) unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Der Behandlungseffekt für binäre Analysen wird durch die adjustiere Differenz unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.

b: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung der Symptomschwere dar.

c: Dargestellt als Anteil der Patienten mit einer Stabilisierung / Verbesserung.

d: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes dar.

e: NT-proBNP und Troponin I-Werte < 1 (GMFC) stellen eine Verbesserung des Ausmaßes der Herzschädigung dar.

f: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

g: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS *Mean*) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

6MWT: 6-Minuten Gehtest; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale;* GFCR: *Geometric Fold Change Ratio*; GMFC: *Geometric Mean Fold Change*; HR: *Hazard Ratio*; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); Norfolk-QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid*;* NYHA: *New York Heart Association*; RRR: Relatives Ratenverhältnis (*Relative Rate Ratio*)

Mortalität

Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

Die Gesamtmortalität ist aufgrund ihrer eindeutigen und objektiven Bestimmbarkeit als harter Endpunkt zu bewerten und aufgrund der unbestreitbaren Bedeutung für die Patienten patientenrelevant. Die durch den Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt ein herausragendes Therapieziel in der Indikation der ATTR-CM dar [53]. Bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose und symptomatischer Herzinsuffizienz schreitet die Kardiomyopathie schnell voran und führt zu einem vorzeitigen Tod [10, 54, 55]. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose bei lediglich 2,1 bis 5,8 Jahren [17, 20-23].

Deshalb ist es bei der Behandlung der ATTR-CM von essenziellem Interesse, das Sterberisiko der Patienten zu senken.

In der Studie HELIOS-B wurde die Mortalität im Rahmen des primären, kombinierten Endpunkts sowie des sekundären Endpunkts Gesamtmortalität untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie HELIOS-B stellt einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen dar. Die Gesamtmortalität wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der im jeweiligen Studienarm gegebenen Medikation bis zum Tod durch jegliche Ursache. Für die Primäranalyse des kombinierten Endpunkts zu Monat 33–36 als auch für die Analyse der Gesamtmortalität nach 42 Monaten wurden Patienten, die eine Herztransplantation oder ein LVAD erhielten, zu den Todesfällen gezählt.

Die Behandlung mit Vutrisiran führte zu einer signifikanten Verringerung des Mortalitäts-risikos und des Risikos für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Behandlung mit Placebo um 28 % in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,718 [0,555; 0,929]; p = 0,0118) und um sogar 33 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,672 [0,487; 0,929]; p = 0,0162). Dabei separieren sich die Kaplan-Meier-Kurven, die die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder bis zum Tod (Gesamtmortalität) darstellen, bereits etwa sechs Monate nach Behandlungsbeginn, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation [56]. Diese Ereignisdaten stehen auch vor dem Hintergrund, dass die Studienpopulation in HELIOS-B repräsentativ für heutige Patienten ist: Im Vergleich zu anderen abgeschlossenen Studien im Anwendungsgebiet befinden sich die Patienten in HELIOS-B im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium und wurden umfangreich mit Hintergrundtherapien versorgt.

Ähnlich weist Vutrisiran auch in der Sensitivitätsanalyse, bei der eine Herztransplantation oder das Einsetzen eines LVAD nicht als Ereignisse gezählt wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo auf, sowohl in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,716 [0,553; 0,928]; p = 0,0115) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,675 [0,488; 0,933]; p = 0,0174). Diese prädefinierte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Kontext der Nutzenbewertung übliche Definition der Gesamtmortalität, da hierbei nur tatsächlich verstorbene Patienten als Todesfälle erfasst werden. Die übereinstimmenden

Beobachtungen der Primäranalyse und der Sensitivitätsanalyse belegen die Robustheit der vorteilhaften Ergebnisse von Vutrisiran.

Die Untersuchung der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt erfolgte während der randomisiert-kontrollierten Studienphase sowie bis zu sechs Monate der OLE und damit für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 42 Monaten. Die Nachbeobachtung der Patienten für bis zu sechs Monate nach dem Crossover in die OLE ermöglicht eine genauere Schätzung des Behandlungsunterschieds und eine höhere statistische Power. Da sich Überlebensvorteile nach einem Crossover nicht sofort zeigen werden, ist dabei nicht davon auszugehen, dass die Einbeziehung der OLE-Daten von bis zu sechs Monaten den Vergleich zwischen den Studienarmen verzerrt. So wurde unter Vutrisiran eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität beobachtet, sowohl in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,645 [0,463; 0,898]; p = 0,0098) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,655 [0,440; 0,973]; p = 0,0454). Das Ausmaß der relativen Verringerung des Mortalitätsrisikos betrug damit 36 % in der Gesamtpopulation bzw. 35 % in der Vutrisiran-Monotherapie-population. Die Analyse eines späteren Datenschnitts für die OLE, bei der für 96,3 % der Patienten vollständige Daten über einen Zeitraum von 42 Monaten vorlagen, bestätigte den klinisch relevanten Effekt von Vutrisiran auf die Gesamtmortalität, mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos gegenüber Placebo von 36 % in der Gesamtpopulation (p = 0,01 %) bzw. 39 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (p = 0,02) [57].

Bemerkenswert ist, dass die Vorteile einer Behandlung mit Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent waren, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP zu Baseline [3].

In ihrer Gesamtheit belegen die Ergebnisse der Studie HELIOS-B in der Kategorie Mortalität eine signifikante Reduktion der Todesfälle bei Patienten mit einer ATTR-CM und darüber hinaus eine statistisch signifikante Verringerung des kombinierten Risikos für Mortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse. Damit adressiert Vutrisiran eines der primären Therapieziele.

Morbidität

Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz stellt die krankheitsspezifische Morbidität der ATTR-CM valide dar, da sich zum einen klinische Symptome der Amyloidose vielfältig äußern können – sowohl anhand von kardialen als auch nicht-kardialen Ereignissen – und zum anderen eine Versorgung der Patienten mit einer ATTR-CM heutzutage sowohl stationär als auch zunehmend häufiger ambulant erfolgen kann. Eine Verringerung der Hospitalisierungen ist von hoher Patienten-relevanz, da ein Krankenhausaufenthalt eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustands indiziert und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Die Kriterien für einen dringenden Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz setzen identische Anzeichen, Symptome und diagnostische Testergebnisse voraus, die auch für eine kardiovaskuläre Hospitalisierung erforderlich sind und eine vergleichbare Behandlung erfordern. Außerdem wurde so die

Möglichkeit berücksichtigt, dass aufgrund der Restriktionen der COVID-19-Pandemie Behandlungen von Herzinsuffizienz-Ereignissen zunehmend im ambulanten Bereich erfolgten [58].

In der Studie HELIOS-B wurde bis zu Monat 33–36 insgesamt ein um 21 % niedrigeres Risiko für Hospitalisierungen jeglicher Ursache einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz in der Vutrisiran-Gruppe im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation (RRR [95 %-KI]: 0,787 [0,679; 0,911]; p = 0,0014) und ein um 30 % geringeres Risiko in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (RRR [95 %-KI]: 0,700 [0,578; 0,847]; p = 0,0003) berichtet.

Diese Daten belegen, dass Patienten unter Behandlung mit Vutrisiran statistisch signifikant seltener hospitalisiert werden oder aufgrund einer Herzinsuffizienz einen Arzt aufsuchen müssen, und stehen darüber hinaus im Einklang mit den Daten der Einzelkomponente „Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ des kombinierten primären Endpunkts. Folglich kann eine Behandlung mit Vutrisiran nicht nur die krankheitsbedingte Belastung für die Patienten erheblich reduzieren, sondern hat auch das Potential, das Gesundheitssystem zu entlasten.

Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT

Die Gehstrecke gemessen anhand des 6MWT bildet die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten ab. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben eine reduzierte funktionelle Kapazität, wodurch ihr Alltag enorm eingeschränkt ist [59-61]. Die Erfassung des 6MWT ermöglicht eine Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens und damit der funktionellen Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer ATTR-CM, die im Laufe der Erkrankung aufgrund der Krankheitsprogression stetig und in der Regel irreversibel abnehmen [10].

Die Ergebnisse zur Veränderung des 6MWT von Baseline bis Monat 30 zeigen einen Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran von 26,5 Meter in der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 26,46 [13,38; 39,55]; p < 0,0001) und 32,1 Meter in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 32,09 [14,03; 50,15]; p = 0,0005). Diese Behandlungsunterschiede übersteigen die etablierte minimale klinisch bedeutsame Differenz des 6MWT bei Patienten mit einer ATTR-CM (7–8 Meter) bei Weitem und stellen somit einen klinisch bedeutsamen positiven Effekt von Vutrisiran auf die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten dar [62]. In weiteren Analysen konnten für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Vutrisiran in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT auf Basis verschiedener Schwellenwerte (7 Meter, 10 Meter, 35 Meter) demonstriert werden [63]. Darüber hinaus wurde in der Analyse der tatsächlich beobachteten Werte, also ohne Imputation fehlender Daten, gezeigt, dass die Gehstrecke unter Vutrisiran im Vergleich zu Studienbeginn im Mittel nicht abgenommen hat und der Krankheitsprogress daher aufgehalten wird. Dabei tritt der Behandlungseffekt durch Vutrisiran schnell ein, und die Kurven beginnen, sich bereits in Monat 6 zwischen den Behandlungsgruppen zu separieren.

Die Ergebnisse des 6MWT in der Studie HELIOS-B belegen somit, dass mit Vutrisiran behandelte Patienten ihre funktionelle Leistungsfähigkeit im Gegensatz zur Placebo-Gruppe

langfristig weitestgehend aufrechterhalten können. Dieses Ergebnis ist auch deshalb so bedeutsam, da es sich hier um Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 75 Jahren zu Studienbeginn handelt, bei denen ein Erhalt der in der Regel altersbedingt eingeschränkten Leistungsfähigkeit umso wichtiger ist.

Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse

Patienten mit einer fortschreitenden ATTR-CM entwickeln eine symptomatische Herzinsuffizienz [54]. Anhand der NYHA-Klasse, einem etablierten klinischen Bewertungssystem zur Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Symptombelastung kann der Schweregrad der Herzinsuffizienz gemessen werden. Die NYHA-Klassifizierung stellt ein international anerkanntes Instrument zur Erfassung des Therapieerfolgs dar [28, 53, 61].

In der Gesamtpopulation blieben 67,8 % der mit Vutrisiran behandelten Patienten in der NYHA-Klasse nach 30 Monaten stabil oder verbesserten sich, verglichen mit 60,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 8,7 % [1,3; 16,1]; p = 0,0217). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation blieben 66,3 % der Patienten in der Vutrisiran-Gruppe stabil oder verbesserten sich in der NYHA-Klasse, verglichen mit 56,4 % der mit Placebo behandelten Patienten (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 12,5 % [2,7; 22,2]; p = 0,0121).

Diese Ergebnisse der Studie HELIOS-B zeigen einen signifikanten Nutzen von Vutrisiran bei dem Erhalt bzw. der Verbesserung der mit einer Herzinsuffizienz einhergehenden Symptomatik.

Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums

Die ATTR-Amyloidose-Stadieneinteilung wurde speziell für die ATTR-CM entwickelt, um die Schwere der voranschreitenden Kardiomyopathie zu beurteilen, und basiert auf objektiven Messungen, die das Ausmaß der Organschädigung bei den betroffenen Patienten widerspiegeln [18]. Aufgrund dessen eignet sich die Erhebung des ATTR-Amyloidose-Stadiums, um die kardiale Krankheitsprogression zu erfassen und auch eine Prognose zur Überlebenszeit der Patienten zu ermitteln [18].

Unter Vutrisiran zeigten 60,7 % der Patienten nach 30 Monaten eine Stabilisierung oder Verbesserung des ATTR-Amyloidose-Stadiums, verglichen mit nur 44,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 16,1 [8,1; 24,2]; p < 0,0001). Der Behandlungseffekt von Vutrisiran ist auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation zu beobachten, da unter Behandlung mit Vutrisiran 53,1 % der Patienten ein stabiles oder verbessertes ATTR-Amyloidose-Stadium im Monat 30 aufwiesen, verglichen mit nur 38,7 % in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 14,8 [3,7; 26,0]; p = 0,0112).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zum Schweregrad der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse zeigen auch diese Daten, dass Vutrisiran das Fortschreiten der durch die Kardiomyopathie bedingten Organschädigungen bei Patienten mit einer ATTR-CM signifikant aufhalten kann.

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

Die EQ-5D-VAS ist ein patientenberichtetes krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auch für diesen Endpunkt bestätigt sich der positive Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM. Für die Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der EQ-5D-VAS zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 4,5 [1,7; 7,4]; p = 0,0020) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 7,3 [3,2; 11,4]; p = 0,0005) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Monat 30 zugunsten der Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Placebo.

Zusammenfassend spiegelt sich die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter der Behandlung mit Vutrisiran in einem verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten wider.

Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden unter einer Kardiomyopathie, die eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Manifestation der ATTR-Amyloidose darstellt und eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten ist [7, 64]. Die Herzschädigung wurde in der Studie HELIOS-B anhand der Biomarker NT-proBNP und Troponin I gemessen, welche bei kardialem Stress und einer Schädigung des kardialen Gewebes vermehrt ausgeschüttet werden und nicht nur den Verlauf, sondern auch die Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz anzeigen [21, 65-67].

Über einen Zeitraum von 30 Monaten zeigte die Behandlung mit Vutrisiran einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf Veränderungen des NT-proBNP im Serum im Vergleich zu Baseline, mit konsistenten Ergebnissen sowohl in der Gesamtpopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68 [0,61; 0,76]; p < 0,0001) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,57 [0,49; 0,66]; p < 0,0001). Ein ebenfalls positiver Effekt wurde anhand der Troponin-I-Serumkonzentration gezeigt, und zwar in der Gesamtpopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68 [0,62; 0,75]; p < 0,0001) und der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,55 [0,48; 0,63]; p < 0,0001).

Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse der Studie HELIOS-B für diese wichtigsten kardialen Biomarker sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation einen signifikanten Behandlungsvorteil unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo. Auf Basis der Werte im Studienverlauf sieht man außerdem, dass Vutrisiran im Gegensatz zu Placebo ein Fortschreiten der kardialen Schädigung weitestgehend verhindern kann. Dieser klinisch relevante Vorteil unter der Behandlung mit Vutrisiran auf die kardiale Schädigung ist zudem konsistent mit positiven Effekten auf die Herzfunktion, gezeigt anhand echokardiographischer Messungen in HELIOS-B. So verbesserte Vutrisiran die diastolische Funktion und milderte den Rückgang der systolischen Funktion des linken und rechten Ventrikels nach 18 Monaten im Vergleich zu Placebo ab. Dabei war der Erhalt der systolischen Funktion mit einem Überlebensvorteil verbunden [68].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS

Die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität ist neben klinischen Endpunkten eines der zentralen Therapieziele bei der Behandlung der ATTR-CM [58]. Der KCCQ-Fragebogen stellt dabei ein globales Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zusammenhang mit der Kardiomyopathie dar [68, 69]. Anhand des KCCQ-Fragebogens treffen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Selbsteinschätzung zu körperlichen Einschränkungen, Symptomen, Eigenständigkeit, sozialer Beeinträchtigung und gesundheitsbezogener Lebensqualität [68]. Damit erfasst der KCCQ-Fragebogen für Patienten mit einer ATTR-CM relevante Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei der KCCQ-OSS die Lebensqualität über die Dimensionen hinweg zusammenfasst.

Bei einer Behandlungsdauer von 30 Monaten wurden bei Patienten unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo klinisch relevante Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-OSS festgestellt. Es traten Unterschiede in der Behandlung zugunsten von Vutrisiran von 5,8 Punkten bei der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 5,80 [2,40; 9,20]; p = 0,0008) und von 8,69 Punkten bei der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 8,69 [3,98; 13,40]; p = 0,0003) auf. Dabei tritt der Behandlungseffekt durch Vutrisiran sehr schnell ein, und die Kurven für die beobachteten Werte zeigen bereits zum ersten Messzeitpunkt in Monat 6 eine Separierung zwischen den Behandlungsgruppen. Die Größe des Behandlungseffekts überstieg in beiden Populationen die festgelegte minimale klinisch bedeutsame Veränderung von 5 Punkten im KCCQ-OSS [71-73]. In weiteren Analysen wurden darüber hinaus für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Vutrisiran in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des KCCQ-OSS auf Basis verschiedener Schwellenwerte (5 Punkte, 10 Punkte) demonstriert [63].

Wie schon beim 6MWT zeigt auch die Analyse der beobachteten Werte des KCCQ-OSS ohne Imputation, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten, die über 30 Monate mit Vutrisiran behandelt werden, im Vergleich zu Studienbeginn im Mittel weitestgehend erhalten bleibt.

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

Patienten mit einer ATTR-CM können auch Symptome einer Polyneuropathie aufweisen. Um zu erfassen, wie sich die krankheitsbedingte Polyneuropathie auf das physische und psychosoziale Empfinden der Patienten auswirkt, und welchen Einfluss dies auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, wurde neben dem KCCQ-Fragenbogen auch der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen in der Studie HELIOS-B erhoben.

Nach 30 Monaten führte die Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der von den Patienten selbst berichteten Auswirkungen der Polyneuropathie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Gesamtpopulation betrug die Änderung des LS *Mean* des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts von Baseline bis zu Monat 30 in der Vutrisiran-Gruppe 5,1 Punkte und in der Placebo-Gruppe 10,4 Punkte, was einer

LS *Mean Difference* (Vutrisiran – Placebo) von -5,3 Punkten (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -5,3 [-8,1; -2,6]; p = 0,0001) zugunsten von Vutrisiran entspricht. In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation betrug der LS *Mean* des Norfolk QoL-DN-Gesamtscores von Baseline bis zu Monat 30 in der Vutrisiran-Gruppe 5,0 Punkte und in der Placebo-Gruppe 12,5 Punkte. Dies entspricht einer LS *Mean Difference* von -7,5 Punkten (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -7,5 [-11,4; -3,7]; p = 0,0001) zugunsten von Vutrisiran. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des KCCQ-OSS ist eine Separierung der Kurven zwischen den Behandlungsgruppen auch hier bereits zum ersten Messzeitpunkt in Monat 6 zu beobachten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Vorteile von Vutrisiran bei der Aufrechterhaltung des Wohlbefindens und der Lebensqualität von Patienten mit einer ATTR-CM auch auf die durch eine Polyneuropathie beeinflusste Lebensqualität ausgeweitet werden können.

Zwischenfazit zur Wirksamkeit von Vutrisiran

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B demonstrieren die überlegene Wirksamkeit von Vutrisiran für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM gegenüber Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität [3]. Vutrisiran zeigt dabei in allen untersuchten Endpunkten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Diese Endpunkte spiegeln das gesamte Spektrum der klinischen Auswirkungen der ATTR-CM wider, inklusive aller zehn prädefinierten primären und sekundären Endpunkte. Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten bleiben durch eine Behandlung mit Vutrisiran langfristig erhalten. Dasselbe gilt auch für die Symptomlast und das Ausmaß der Organschädigungen. Dasselbe gilt auch für die Symptomlast und das Ausmaß der Organschädigungen. Gleichzeitig wird die Mortalität deutlich gesenkt und ein Stopp der Krankheitsprogression bewirkt. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit von Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent demonstriert, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP zu Baseline [3]. Der medizinische Nutzen der Behandlung mit Vutrisiran ist damit eindeutig belegt.

Sicherheit

Die nachfolgende Tabelle 4-83 fasst die Ergebnisse der Studie HELIOS-B von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo für die Nutzendimension Sicherheit zusammen.

Tabelle 4-83: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-B: Gesamtraten und Ereignisse auf Ebene von SOC und PT, sowie UE von speziellem Interesse

Studie HELIOS-B	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
Gesamtrate UE				
UE jeglichen Schweregrads	322 (98,8)	323 (98,5)	192 (98,0)	194 (97,5)
Schwere UE	201 (61,7)	220 (67,1)	112 (57,1)	135 (67,8)
SUE	158 (48,5)	194 (59,1)	93 (47,4)	126 (63,3)
UE, die zum Therapieabbruch führten	10 (3,1)	13 (4,0)	6 (3,1)	10 (5,0)
SOC und PT				
UE jeglichen Schweregrads				
SOC: Herzerkrankungen	147 (45,1)	169 (51,5)	90 (45,9)	115 (57,8)
PT: Vorhofflimmern	69 (21,2)	68 (20,7)	30 (15,3)	35 (17,6)
PT: Herzinsuffizienz	101 (31,0)	128 (39,0)	71 (36,2)	99 (49,7)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110 (33,7)	126 (38,4)	60 (30,6)	77 (38,7)
PT: COVID-19	87 (26,7)	99 (30,2)	44 (22,4)	61 (30,7)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 (20,2)	66 (20,1)	34 (17,3)	27 (13,6)
PT: Arthralgie	33 (10,1)	39 (11,9)	12 (6,1)	11 (5,5)
PT: Rückenschmerzen	39 (12,0)	32 (9,8)	25 (12,8)	17 (8,5)
Schwere UE				
SOC: Herzerkrankungen	83 (25,5)	99 (30,2)	45 (23,0)	66 (33,2)
PT: Vorhofflimmern	13 (4,0)	11 (3,4)	5 (2,6)	6 (3,0)
PT: Herzinsuffizienz	32 (9,8)	47 (14,3)	20 (10,2)	40 (20,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (10,1)	45 (13,7)	18 (9,2)	33 (16,6)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	23 (7,1)	31 (9,5)	11 (5,6)	20 (10,1)
SUE				
SOC: Herzerkrankungen	116 (35,6)	124 (37,8)	60 (30,6)	78 (39,2)
PT: Vorhofflimmern	26 (8,0)	20 (6,1)	7 (3,6)	7 (3,5)
PT: Herzinsuffizienz	38 (11,7)	57 (17,4)	25 (12,8)	43 (21,6)
PT: Herzinsuffizienz akut	13 (4,0)	18 (5,5)	5 (2,6)	6 (3,0)
PT: Stauungsinsuffizienz	4 (1,2)	15 (4,6)	2 (1,0)	7 (3,5)

Studie HELIOS-B	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (16,0)	53 (16,2)	27 (13,8)	40 (20,1)
PT: Pneumonie	12 (3,7)	10 (3,0)	5 (2,6)	6 (3,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	31 (9,5)	31 (9,5)	16 (8,2)	20 (10,1)
UESI				
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche	56 (17,2)	62 (18,9)	32 (16,3)	37 (18,6)
Akutes Nierenversagen – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	57 (17,4)	34 (17,3)	38 (19,1)
Maligne oder unspezifizierte Tumoren	30 (9,2)	45 (13,7)	12 (6,1)	21 (10,6)
Herzrhythmusstörungen gemäß HLGT	140 (42,9)	152 (46,3)	68 (34,7)	88 (44,2)
Herzinsuffizienz – Enger Umfang	127 (39,0)	169 (51,5)	84 (42,9)	113 (56,8)
Herzinsuffizienz – Enger und breiter Umfang	161 (49,4)	196 (59,8)	96 (49,0)	126 (63,3)
Torsade de Pointes/QT-Verlängerung – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	58 (17,7)	31 (15,8)	32 (16,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle	7 (2,1)	8 (2,4)	0	0
Augenerkrankungen	47 (14,4)	66 (20,1)	20 (10,2)	32 (16,1)

HLGT: *High Level Group Term;* N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n: Zahl der Patienten mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)

Unter Vutrisiran oder Placebo hatten in der Studie HELIOS-B vergleichbar viele Patienten mindestens ein UE jeglichen Schweregrads, sowohl in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 98,8 %; Placebo: 98,5 %) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 98,0 %; Placebo: 97,5 %). Dagegen wurden unter Vutrisiran deutlich weniger Patienten berichtet, bei denen mindestens ein schweres UE auftrat, als unter Placebo. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation (Vutrisiran: 48,5 %; Placebo: 59,1 %) als auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 47,4 %; Placebo: 63,3 %) mit jeweils einer Differenz von mehr als 10 % der Patientenanteile. Auch für SUE zeigt sich unter Vutrisiran in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 61,7 %; Placebo: 67,1 %) und in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 57,1 %; Placebo: 67,8 %) ein geringerer Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein SUE auftrat, im Vergleich zur entsprechenden Placebo-Gruppe.

Die Abbruchrate aufgrund von UE war in beiden Behandlungsgruppen mit 3,1 % unter Vutrisiran und 4,0 % unter Placebo in der Gesamtpopulation bzw. 3,1 % vs. 5,0 % in der

Vutrisiran-Monotherapiepopulation sehr niedrig, mit einem geringen Unterschied zugunsten von Vutrisiran.

Spezifische Ereignisse differenziert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Die Mehrzahl spezifischer UE jeglichen Schweregrads trat unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo ähnlich häufig oder mit geringerer Häufigkeit auf. Die insgesamt häufigsten Ereignisse wurden bei den PTs „Herzinsuffizienz“ und „Vorhofflimmern“ unter der SOC „Herzerkrankungen“ sowie dem PT „COVID-19“ unter der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet. Für die meisten dieser Ereignisse wurden ebenfalls weniger Ereignisse unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo beobachtet, und zwar sowohl in der Gesamtpopulation als auch der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.

Auch für schwere UE und SUE zeigen sich auf Ebene der SOC und PT insbesondere für kardiale Ereignisse geringere Häufigkeiten unter Vutrisiran gegenüber Placebo, sowohl für die Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Bei dem SOC „Herzerkrankungen“ wiesen unter Vutrisiran weniger Patienten Ereignisse für die spezifischen PTs „Herzinsuffizienz“, „Herzinsuffizienz akut“ sowie „Stauungsinsuffizienz“ im Vergleich zur jeweiligen Placebo-Gruppe auf. Dies gilt gleichermaßen sowohl für schwere als auch schwerwiegende Ereignisse.

In den weiteren SOC und PT waren die Anteile der Patienten mit einem Ereignis unter der Behandlung mit Vutrisiran gegenüber Placebo weitestgehend vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Die meisten untersuchten UESI traten unter Behandlung mit Placebo häufiger auf als unter Vutrisiran. Für die SMQs „Herzinsuffizienz“ und den HLGT „Herzrhythmusstörungen“ bestand für Patienten unter Vutrisiran in beiden Analysepopulationen ein Vorteil im Vergleich zu Placebo. Für die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ wurde eine vergleichbare Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen sowohl bei der Gesamtpopulation als auch der Vutrisiran-Monotherapiepopulation berichtet. Die vorteilhaften Raten von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen unter Vutrisiran stehen in Übereinklang mit den berichteten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten.

In der Placebo-Gruppe traten bei anteilig mehr Patienten Augenerkrankungen auf als unter der Behandlung mit Vutrisiran. Dieses Ergebnis deutet also nicht auf ein erhöhtes Risiko für Augenerkrankungen bei Patienten hin, die mit Vutrisiran behandelt wurden.

Zwischenfazit zur Sicherheit von Vutrisiran

Die Ergebnisse zur Sicherheit der Studie HELIOS-B stehen in Einklang mit dem bereits in der pivotalen Studie HELIOS-A im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie beobachteten Sicherheitsprofil von Vutrisiran. Die Gesamtraten von UE jeglichen Schweregrads waren unter Vutrisiran und Placebo vergleichbar. Die Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UE und SUE, auf kardiale schwere und schwerwiegende Ereignisse sowie in Bezug auf UE, die zum Therapieabbruch führten, weisen hingegen Unterschiede zugunsten von Vutrisiran gegenüber Placebo auf, die

zum Teil deutlich ausfallen. Aus der Betrachtung der UESI ergeben sich keine Sicherheitssignale für Vutrisiran. Somit bestätigt die Studie HELIOS-B das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Vutrisiran.

Gesamtschau zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Vutrisiran (Amvuttra®)

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B zeigen, dass Vutrisiran in Übereinklang mit einem schnellen und anhaltenden Knockdown des krankheitsverursachenden TTR hochwirksam bei der Behandlung der ATTR-CM ist und den derzeit ungedeckten klinischen Bedarf in einem beträchtlichen Maße adressiert. In allen hier dargestellten Wirksamkeitsendpunkten der Studie HELIOS-B zeigt sich ausnahmslos ein signifikanter Vorteil für Vutrisiran gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation [3].

- Im primären Komposit-Endpunkt führte die Behandlung mit Vutrisiran in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 28 % in der randomisiert-kontrollierten Studienphase. In der Einzelbetrachtung der Gesamtmortalität über 42 Monate war das Sterberisiko unter Vutrisiran gegenüber der Placebo-Behandlung statistisch signifikant um 36 % reduziert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation erzielt, mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Risikos für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 33 % in der randomisiert-kontrollierten Studienphase und einer ebenfalls signifikanten Verringerung der Risikos um 35 % für die Gesamtmortalität über 42 Monate. Bemerkenswert ist, dass diese Vorteile einer Behandlung mit Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent sind, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP zu Baseline [3].
- Vutrisiran demonstrierte auch statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile gegenüber Placebo in Bezug auf die funktionelle Leistungsfähigkeit (6MWT), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) und den Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse). Bemerkenswert ist, dass die beobachteten Werte des 6MWT sowie des KCCQ-OSS unter Vutrisiran im Mittel über den Studienverlauf weitestgehend auf dem Niveau der Ausgangswerte vor der Behandlung erhalten blieben. Damit kann Vutrisiran die funktionelle Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aufrechterhalten – ein äußerst relevantes Ergebnis angesichts der im Krankheitsverlauf erwarteten signifikanten Abnahme dieser patientenrelevanten Parameter. Der Verlauf der wichtigsten kardialen Biomarker NT-proBNP und Troponin I zeigen, dass Vutrisiran das Fortschreiten der Herzschädigung weitestgehend verhindern kann. Angesichts des natürlichen Krankheitsverlaufs der ATTR-CM, der durch eine rasche Progression gekennzeichnet ist, und den irreversiblen Verlust körperlicher Funktionen, der Lebensqualität und der Herzgesundheit mit sich führt, stellen diese Ergebnisse einen äußerst relevanten Behandlungsvorteil von Vutrisiran dar.

- Vutrisiran weist ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das sich indikationsübergreifend auch in den Ergebnissen der Kategorie Nebenwirkungen aus der Studie HELIOS-B widerspiegelt und mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran, sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis, belegt ist [3, 51, 74].

Einordnung der Ergebnisse der Studie HELIOS-B in den Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv der Studie HELIOS-B spiegelt die heutige Patientenpopulation mit einer ATTR-CM in der klinischen Praxis wider, die gemäß aktuellem diagnostischen und therapeutischen Standard versorgt wird. Dabei wurde ein relevanter Patientenanteil von 5,6 % (37 Patienten) an Studienzentren in Deutschland eingeschlossen. Im Vergleich zu den Studien ATTR-ACT (Tafamidis) und ATTRIBUTE-CM (Acoramidis) befanden sich die Patienten in der Studie HELIOS-B im Durchschnitt in einem früheren Krankheitsstadium und wurden intensiver mit zusätzlichen indikationsspezifischen sowie herzinsuffizienzspezifischen Therapien behandelt [3, 41, 42]. Dies ist auch darin begründet, dass mittlerweile aufgrund des bedeutsamen Fortschritts bei nicht-invasiven bildgebenden Verfahren mehr Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden können. Daher ist der durchschnittliche klinische Phänotyp zum Zeitpunkt der Diagnose heutzutage weniger schwer ausgeprägt als zuvor, und auch die Prognose der Patienten hat sich dank Fortschritten im Krankheitsmanagement deutlich verbessert. Dabei ist Vutrisiran die einzige Therapie, für die ein Vorteil in Bezug auf die Mortalität in einer heutigen Patientenpopulation nachgewiesen werden konnte [75].

Ein aussagekräftiger studienübergreifender Vergleich der zugelassenen Wirkstoffe aufgrund der sukzessiv verbesserten medizinischen Standards über die Dauer dieser drei Studien ist daher nicht möglich [43]. Das Ausmaß des beobachteten therapeutischen Nutzens unter Vutrisiran ist jedoch auch deshalb bemerkenswert, da die Ergebnisse der Studie HELIOS-B auf Basis einer heute typischen und weniger morbiden Patientenpopulation erhoben wurden. So erhielten die Patienten in HELIOS-B aus ethischen Gründen eine Begleittherapie nach aktuellen Therapiestandards: Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 40 % der Patienten bereits stabil auf Tafamidis als Hintergrundtherapie eingestellt, und 80 % der Patienten wurden mit Schleifendiuretika zu Baseline behandelt. Zudem wiesen die Patienten im Vergleich zu früheren Phase-3-Studien eine weniger schwere Erkrankung zu Studienbeginn von HELIOS-B auf [3, 43]. Daher hätte man erwarten können, dass die Möglichkeit, einen Behandlungsvorteil von Vutrisiran gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, eingeschränkt war, beispielsweise aufgrund von Deckeneffekten. Dennoch wurden mit Vutrisiran signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in allen hier dargestellten Wirksamkeitsendpunkten erzielt und die beobachtete Gesamtmortalität annähernd auf das Niveau der erwartbaren altersbedingten Mortalität abgesenkt [43]. Die für die heutige Patientenpopulation repräsentativen Ergebnisse der Studie HELIOS-B unterstreichen die Bedeutung des therapeutischen Nutzens von Vutrisiran in der aktuellen klinischen Praxis.

Vutrisiran ermöglicht zudem die Behandlung einer breiteren Patientenpopulation als Tafamidis. Gemäß G-BA, EMA und gängiger Leitlinien profitieren Patienten, die an einer ATTR-CM

leiden und bereits eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III aufweisen, nicht von einer Behandlung mit Tafamidis [28, 76, 77]. Für kardiovaskuläre Hospitalisierungen hat das IQWiG für Patienten mit einer NYHA-Klasse III sogar einen signifikanten Nachteil für Tafamidis festgestellt [78]. Subgruppenanalysen von Patienten der Studie HELIOS-B mit einer NYHA-Klasse III bestätigen hingegen die Vorteile für Vutrisiran, mit für alle untersuchten Subgruppen konsistenten Ergebnissen [3].

Darüber hinaus waren die Behandlungsvorteile für Vutrisiran in der Gesamtpopulation durchweg konsistent mit den Ergebnissen in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus können nicht getroffen werden [56]. Die signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der Studie HELIOS-B in Bezug auf die Gesamtmortalität, die Morbidität, die funktionelle Leistungsfähigkeit, die Herzgesundheit und die Lebensqualität zeigen, dass Vutrisiran das Potenzial hat, als Erstlinientherapie zum neuen Therapiestandard für alle Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

Des Weiteren erfolgt die Darreichung von Vutrisiran patientenfreundlich über eine einfache subkutane Anwendung und eine praktischen Dosierung von vier Fertigspritzen pro Jahr. Neben der Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal bietet Vutrisiran zudem die Möglichkeit der Selbstadministration durch geschulte Patienten oder Pflegepersonen [1]. Diese Eigenschaften bieten zusätzliche Vorteile für Patienten, bei denen die tägliche orale Behandlung mit Tafamidis [36] bzw. die zweimal tägliche Einnahme von Acoramidis [35] eine Herausforderung darstellt. Vutrisiran hat daher auch das Potenzial, die Therapieadhärenz zu verbessern.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie HELIOS-B konnte durch die Behandlung mit Vutrisiran eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erreicht werden. Trotz dieser überzeugenden positiven Ergebnisse kann auf Basis der placebokontrollierten Studie HELIOS-B nach der Methodik der Nutzenbewertung formal keine Aussage über den Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis abgeleitet werden. Somit kann auf Basis der verfügbaren Evidenz für Vutrisiran zur Behandlung von Patienten mit einer ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Tafamidis nicht belegt werden. Die Ergebnisse der Studie HELIOS-B demonstrieren jedoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Vutrisiran in der Zielpopulation. Sie zeigen, dass Vutrisiran den therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation in erheblichem Umfang deckt und zahlreiche versorgungsrelevante Vorteile bietet. Insgesamt hat Vutrisiran das Potenzial, als Erstlinientherapie zu einem neuen Therapiestandard für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

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 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

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[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) 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[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Surrogatendpunkte herangezogen wurden.

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Alnylam Netherlands B. V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2025 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Europäische Kommission (2025): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 5.6.2025 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2022)6748 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Amvuttra - Vutrisiran“. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250605166460/dec_166460_de.pdf.
3. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2024): Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med; 392:33-44.
4. Tschöpe C, Elsanhoury A (2022): Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Current Options, the Future, and the Challenges. J Clin Med; 11(8):2148.
5. Plante-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol; 10(12):1086-97.
6. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). DGNeurologie; 3(5):369-83.
7. Ruberg FL, Berk JL (2012): Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation; 126(10):1286-300.
8. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis; 8:31.
9. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. (2016): "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst; 21(1):5-9.
10. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med; 47(8):625-38.
11. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. (2016): Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Coll Cardiol; 68(2):161-72.
12. Sekijima Y (2015): Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 86(9):1036-43.
13. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. Circ Res; 128(10):1554-75.
14. Rintell D, Heath D, Braga Mendendez F, Cross E, Cross T, Knobel V, et al. (2021): Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. Orphanet J Rare Dis; 16(1):70.

15. Gertz MA (2017): Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care; 23(7 Suppl):S107-S12.
16. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. (2018): Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. J Community Genet; 9(1):93-9.
17. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. (2019): Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation; 140(1):16-26.
18. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. (2018): A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J; 39(30):2799-806.
19. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. (2009): Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation; 120(13):1203-12.
20. Damy T, Bourel G, Slama M, Algalarrondo V, Lairez O, Fournier P, et al. (2023): Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. Orphanet J Rare Dis; 18(1):345.
21. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. (2016): Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol; 68(10):1014-20.
22. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. (2012): Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J; 164(2):222-8.e1.
23. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid; 22(2):123-31.
24. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). DGNeurologie; 3(5):369-83.
25. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. (2018): Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med; 379(1):22-31.
26. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. (2018): Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med; 379(1):11-21.
27. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. (2023): Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. N Engl J Med; 389(17):1553-65.
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J; 42(36):3599-726.
29. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol; 29 (Suppl 1):S14-26.
30. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD (2022): Transthyretin cardiac amyloidosis. Cardiovascular Research; 118(18):3517-35.

31. Gonzalez-Duarte A, Ulloa-Aguirre A (2021): A Brief Journey through Protein Misfolding in Transthyretin Amyloidosis (ATTR Amyloidosis). International Journal of Molecular Sciences; 22(23):13158.
32. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK (2021): ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol; 3(4):488-505.
33. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. (2019): Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail; 12(9):e006075.
34. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C (2017): Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation; 135(14):1357-77.
35. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA® 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: http://www.fachinfo.de.
36. Pfizer Europe MA EEIG (2016): Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 27.09.2024]. URL: http://www.fachinfo.de.
37. Ibrahim RB, Yeh S-Y, Lin K-P, Ricardo F, Yu T-Y, Chan C-C, et al. (2020): Cellular secretion and cytotoxicity of transthyretin mutant proteins underlie late-onset amyloidosis and neurodegeneration. Cellular and Molecular Life Sciences; 77(7):1421-34.
38. Urina-Jassir M, Teruya S, Blaner WS, Brun P-J, Prokaeva T, Tsai FJ, et al. (2024): Differential Association of Transthyretin Stability with Variant and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The SCAN-MP Study. JACC: Heart Failure; 12(12):2113-5.
39. Morfino P, Aimo A, Panichella G, Rapezzi C, Emdin M (2022): Amyloid seeding as a disease mechanism and treatment target in transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Failure Reviews; 27(6):2187-200.
40. Saelices L, Nguyen BA, Chung K, Wang Y, Ortega A, Lee JH, et al. (2019): A pair of peptides inhibits seeding of the hormone transporter transthyretin into amyloid fibrils. Journal of Biological Chemistry; 294(15):6130-41.
41. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. (2018): Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med; 379(11):1007-16.
42. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. (2024): Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med; 390(2):132-42.
43. Girard AA, Sperry BW (2025): Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev; 30(1):69-73.
44. Aus dem Siepen F, Meissner C, Hofmann E, Hein S, Nagel C, Hegenbart U, et al. (2024): Response to therapy with tafamidis 61 mg in patients with cardiac transthyretin amyloidosis: real-world experience since approval. Amyloid; 31(3):226-31.
45. Fontana M, Kumar V, Sheridan P, Rubens L, Toyip A, Boehme A, et al. (2025): Unmet Need In A Contemporary Cohort Of Tafamidis-Treated Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Patients. Journal of Cardiac Failure; 31(1):318.

46. Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, et al. (2023): Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. Current Problems in Cardiology; 48(6):101667.
47. Hanna M, Fine NM, Gundapaneni B, Sultan MB, Witteles RM (2022): Improvements in Efficacy Measures With Tafamidis in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. JACC: Advances; 1(5):100148.
48. Ney S, Gertz RJ, Pennig L, Nies RJ, Holtick U, Völker LA, et al. (2024): Multiparametric Monitoring of Disease Progression in Contemporary Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Initiating Tafamidis Treatment. Journal of Clinical Medicine; 13(1):284.
49. Oghina S, Josse C, Bézard M, Kharoubi M, Delbarre M-A, Eyharts D, et al. (2021): Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin T Levels in the Natural History of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy and Their Evolution after Tafamidis Treatment. Journal of Clinical Medicine; 10(21):4868.
50. Sarkar A, Sanchez-Nadales A, Kunutsor SK, Hanna MA, Asher CR, Wolinsky DG (2024): Outcomes of Octogenarian Patients Treated with Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. American Journal of Cardiology; 214:144-8.
51. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2023): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid; 30(1):18-26.
52. Maurer MS, Berk JL, Damy T, Sheikh FH, González-Costello J, al. e (2024): Exploratory Biomarker Analyses from HELIOS-B, a Phase 3 Study of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. [Zugriff: 10.04.2025]. URL: https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2024/09/Maurer_HB-HFSA-Biomarkers-w-outcomes_16Nov24-FINAL-w-update.pdf.
53. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. [Zugriff: 16.10.2024]. URL: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-05/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-ema.pdf.
54. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS (2015): Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev; 20(2):163-78.
55. Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J (2015): Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res; 8(2):117-27.
56. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2025): Assessment report: Amvuttra – International non-proprietary name: vutrisiran – Procedure No. EMEA/H/C/005852/II/0015. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
57. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, Grogan M, Sheikh FH, Morbach C, et al. (2025): Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy. JACC; 85(20):1959-70.

58. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. (2018): 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. Circulation; 137(9):961-72.
59. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, DiBenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. (2010): Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J; 21(1):13-21.
60. Täger T, Hanholz W, Cebola R, Fröhlich H, Franke J, Doesch A, et al. (2014): Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. Int J Cardiol; 176(1):94-8.
61. Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2023): Nationale Versorgungsleitline - Chronische Herzinsuffizienz (Version 4.0). [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf.
62. Berk JL, Drachman B, Lairez O, et al. Decline in functional capacity is associated with reduced ability to perform activities of daily living in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: post hoc analysis of the APOLLO-B study. Presented at the ESC Heart Failure 2024 Lisbon, Portugal, 11–14 May, 2024.
63. Sheikh FH, Habib G, Tang WHW, Gillmore JD, Egolum UO, Longhi S, et al. (2025): Impact of Vutrisiran on Functional Capacity and Quality of Life in Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. JACC; 85(20):1943-55.
64. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. (2013): Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis; 106(10):528-40.
65. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. (2017): Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One; 12(4):e0173086.
66. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. (2016): Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid; 23(3):194-202.
67. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. (2012): New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol; 30(36):4541-9.
68. Jering K, Fontana M, Skali H, Bulwer B, Lairez O, Longhi S, et al. (2024): Effects of Vutrisiran on Echocardiographic Cardiac Structure and Function: The HELIOS-B Trial. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2024/09/Jering_HB-Echo-HFSA_Oral_DV1044_FINAL.pdf.
69. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA (2000): Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol; 35(5):1245-55.
70. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV (2020): Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol; 76(20):2379-90.

71. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. (2009): Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA; 301(14):1451-9.
72. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, et al. (2007): Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. Circulation; 115(15):1975-81.
73. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. (2005): Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J; 150(4):707-15.
74. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2025): Alnylam Announces FDA Approval of AMVUTTRA® (vutrisiran), the First RNAi Therapeutic to Reduce Cardiovascular Death, Hospitalizations and Urgent Heart Failure Visits in Adults with ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR-CM). [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://investors.alnylam.com/press-release?id=28831.
75. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. (2022): Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. Circulation; 146(22):1657-70.
76. Condoluci A, Theaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. (2021): Management of transthyretin amyloidosis. Swiss Med Wkly; 151:w30053.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 01.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1103: Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Addendum zum Auftrag A20-102. [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4481/2021-05-20_Addendum-IQWiG_Tafamidis_D-612.pdf.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-109: Vutrisiran zur Behandlung der ATTR-CM [VERTRAULICH].
80. Lin D, Wei L-J, Yang I, Ying Z (2000): Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. Journal of the Royal Statistical Society: Series B; 62(4):711-30.
81. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2022): AMVUTTRA (vutrisiran) injection: Prescribing information. Revised: 3/2025. [Zugriff: 23.06.2025]. URL: https://www.alnylam.com/sites/default/files/pdfs/amvuttra-us-prescribing-information.pdf.
82. Zanolla L, Zardini P (2003): Selection of endpoints for heart failure clinical trials. Eur J Heart Fail; 5(6):717-23.
83. Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. (2012): Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J; 33(22):2813-20.
84. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al. (2013): EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year

follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail; 15(7):808-17.
85. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. (2007): Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation; 116(13):1482-7.
86. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG, et al. (2013): Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail; 15(10):1082-94.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubutril_Valsartan_D-207_TrG.pdf.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
89. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. (2016): Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). Circulation; 133(23):2254-62.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). [Zugriff: 03.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf.
91. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS (2019): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol; 73(22):2872-91.
92. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. (2016): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J; 37(1):67-119.
93. A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med; 166(1):111-7.
94. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. (2020): Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. JACC CardioOncol; 2(3):414-24.

95. Ahmed A (2007): A propensity matched study of New York Heart Association class and natural history end points in heart failure. Am J Cardiol; 99(4):549-53.
96. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. (2009): Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol; 54(18):1695-702.
97. Eldhagen P, Lehtonen J, Gude E, Gustafsson F, Bagger-Bahnsen A, Vakevainen M, et al. (2023): Health-related quality of life among transthyretin amyloid cardiomyopathy patients. ESC Heart Fail; 10(3):1871-82.
98. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2024): HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) - CLINICAL STUDY PROTOCOL ALN-TTRSC02-003 [VERTRAULICH].
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung - Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2019 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Patisiran. [Zugriff: 18.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf.
100. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. (2016): Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. Leukemia; 30(10):1979-86.
101. Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN (2012): Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart; 98(21):1546-54.
102. Slama M (2018): Analysis of NT-proBNP Baseline Levels in APOLLO as a Predictor of Survival in Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements; 11(3):e322.
103. Garin O, Ferrer M, Pont A, Rue M, Kotzeva A, Wiklund I, et al. (2009): Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses. Qual Life Res; 18(1):71-85.
104. Huff CM, Turer AT, Wang A (2013): Correlations between physician-perceived functional status, patient-perceived health status, and cardiopulmonary exercise results in hypertrophic cardiomyopathy. Qual Life Res; 22(3):647-52.
105. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K (2005): Reliability and validity of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in patients with previous myocardial infarction. Eur J Heart Fail; 7(2):235-42.
106. Faller H, Steinbuchel T, Schowalter M, Spertus JA, Stork S, Angermann CE (2005): Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualitat bei chronischer Herzinsuffizienz. Psychother Psychosom Med Psychol; 55(3-4):200-8.
107. Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, et al. (2021): Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. ESC Heart Fail; 8(5):3875-84.
108. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I (2013): Quality of life and survival in patients with heart failure. Eur J Heart Fail; 15(1):94-102.

109. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. (2018): Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. Neurol Ther; 7(2):349-64.
110. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2024): HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) - STATISTICAL ANALYSIS PLAN ALN-TTRSC02-003 [VERTRAULICH].
111. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. (2012): Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology; 79(8):785-92.
112. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB (2013): THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Curr Med Res Opin; 29(1):63-76.
113. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI (2008): German-translated Norfolk quality of life (QOL-DN) identifies the same factors as the English version of the tool and discriminates different levels of neuropathy severity. J Diabetes Sci Technol; 2(6):1075-86.
114. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al. (2014): Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst; 19(2):104-14.
115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Inotersen [Zugriff: 18.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf.
116. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). [Zugriff: 19.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9413/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_TrG.pdf.
117. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2019): HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153149.
118. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2019): HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003153-28.
119. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2024): HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) - CLINICAL STUDY REPORT ALN-TTRSC02-003 (VUTRISIRAN) [VERTRAULICH].

120. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2019): HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153149.
121. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. (2023): 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J; 44(37):3627-39.
122. Pfizer Pharma GmbH (2020): Modul 4B Behandlung der Wildtyp- der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4248/2020-11-19_Modul4B_Tafamidis.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Tabelle 4-85: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.05.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 May 06	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp vutrisiran/	278
2	Vutrisiran*.mp.	291
3	Amvuttra*.mp.	21
4	(ALN-TTRsc02 or ALNTTRsc02 or "ALN TTRsc02").mp.	7
5	(ALN-65492 or ALN65492 or "ALN 65492").mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	293
7	random*.tw.	2.203.153
8	placebo*.mp.	556.552
9	double-blind*.tw.	261.464
10	7 or 8 or 9	2.491.993
11	6 and 10	**79**

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

Tabelle 4-86: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.05.2025	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 06, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Vutrisiran*.mp.	74
2	Amvuttra*.mp.	5
3	(ALN-TTRsc02 or ALNTTRsc02 or "ALN TTRsc02").mp.	2
4	(ALN-65492 or ALN65492 or "ALN 65492").mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	75
6	randomized controlled trial.pt.	639.887
7	randomized.mp.	1.135.607
8	placebo.mp.	267.427
9	6 or 7 or 8	1.210.198
10	5 and 9	**18**

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

Tabelle 4-87: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.05.2025	
Zeitsegment	1991 - March 2025	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Vutrisiran*	44
2	Amvuttra*	1
3	ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02"	6
4	ALN-65492 OR ALN65492 OR "ALN 65492"	2
5	1 or 2 or 3 or 4	**46**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

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

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

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

Tabelle 4-88: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in *clinicaltrials.gov*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	*ClinicalTrials.gov* (CT.gov)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	07.05.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Vutrisiran OR Amvuttra OR ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02" OR ALN-65492 OR ALN65492 OR "ALN 65492"
Treffer	**7**

Tabelle 4-89: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) in dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	*EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07.05.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Vutrisiran OR Amvuttra OR ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02" OR ALN-65492 OR ALN65492 OR "ALN 65492"
Treffer	**2**

Tabelle 4-90: Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	*WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	07.05.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Vutrisiran OR Amvuttra OR ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02" OR ALN-65492 OR ALN65492 OR "ALN 65492"
Treffer	**10**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Treffer über im Volltext gesichtete Dokumente ausgeschlossen wurden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

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

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

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03759379	Alnylam Pharmaceuticals (2019): ALN-TTRSC02-002|2023-508365-33-00|2018-002098-23 - HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) (NCT03759379). Stand des Eintrags: 17.04.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03759379	A1 (Studien-population)
2	NCT02797847	Alnylam Pharmaceuticals (2016): ALN-TTRSC02-001|2015-005803-98 - A Safety and Tolerability Study of an Investigational Drug, ALN-TTRSC02, in Healthy Subjects (NCT02797847). Stand des Eintrags: 21.09.2018. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02797847	A1 (Studien-population)
3	NCT06679946	Alnylam Pharmaceuticals (2024): ALN-TTRSC02-007|2024-516568-27 - A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (NCT06679946). Stand des Eintrags: 22.01.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679946	A3 (Studien-komparator)
4	NCT04153149	Alnylam Pharmaceuticals (2019): ALN-TTRSC02-003|2019-003153-28|2023-508366-15 - HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (NCT04153149). Stand des Eintrags: 17.02.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153149	A3 (Studien-komparator)
5	NCT05873868	Rennes University Hospital (2024): 35RC22_9817_MyocardON-TTR - Myocardial Effects in Patients with ATTRv with Polyneuropathy Treated with Patisiran or Vutrisiran (NCT05873868). Stand des Eintrags: 27.12.2024. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05873868	A1 (Studien-population)

6	NCT04561518	Alnylam Pharmaceuticals (2020): ALN-TTR02-013 - ConTTRibute: A Global Observational Study of Patients With Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis (ATTR Amyloidosis) (NCT04561518). Stand des Eintrags: 12.02.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04561518	A1 (Studien-population)
7	NCT06465810	AstraZeneca (2024): D8450R00003 - Non-interventional Study of Patients With Transthyretin (ATTR) Amyloidosis (NCT06465810). Stand des Eintrags: 18.04.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465810	A6 (Studientyp)
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
1	2018-002098-23	Alnylam Pharmaceuticals (2019): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)	A1 (Studien-population)
2	2019-003153-28	Alnylam Pharmaceuticals (2019): HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with C...	A3 (Studien-komparator)
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)			
1	NCT06679946	Alnylam Pharmaceuticals (2024): 2024-516568-27, ALN-TTRSC02-007 - An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy) (NCT06679946). Stand des Eintrags: 27.01.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06679946	A3 (Studien-komparator)
2	CTIS2024-518343-38-00	Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2024): An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) - ALN-TTRSC02-007 (CTIS2024-518343-38-00). Stand des Eintrags: 29.04.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-518343-38-00	A3 (Studien-komparator)
3	CTIS2024-518318-25-00	Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2024): 2019-003153-28 - HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) - ALN-TTRSC02-003 (CTIS2024-518318-25-00). Stand des Eintrags: 29.04.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-518318-25-00	A3 (Studien-komparator)

4	NCT05873868	Rennes University Hospital (2023): 35RC22_9817_MyocardON-TTR - MyocardON-TTR - Myocardial Effects in Patients with Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis with Polyneuropathy Treated with Patisiran or Vutrisiran (NCT05873868). Stand des Eintrags: 06.01.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05873868	A1 (Studien-population)
5	PER-040-20	Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2020): 2019-003153-28, NCT04153149 - HELIOS-B: A STUDY TO EVALUATE VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS WITH CARDIOMYOPATHY - WHO ICTRP (PER-040-20). Stand des Eintrags: 03.03.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-040-20	A3 (Studien-komparator)
6	JPRN-jRCT2080224769	CMIC Co., Ltd. (2019): JapicCTI-194846, NCT03759379 - HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) (JPRN-jRCT2080224769). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224769	A1 (Studien-population)
7	2018-002098-23	Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2019): 2018-002098-23-DE, ALN-TTRSC02-002, NCT03759379 - HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) - HELIOS-A (2018-002098-23). Stand des Eintrags: 08.07.2024. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002098-23-BG	A1 (Studien-population)
8	2018-002098-23	Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2018): 2018-002098-23-DE, ALN-TTRSC02-002, NCT03759379 - HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) - HELIOS-A (2018-002098-23). Stand des Eintrags: 18.06.2024. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002098-23-PT	A1 (Studien-population)
9	NCT03759379	Alnylam Pharmaceuticals (2018): 2018-002098-23, 2023-508365-33-00, ALN-TTRSC02-002 - HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) (NCT03759379). Stand des Eintrags: 28.04.2025. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03759379	A1 (Studien-population)

10	NCT02797847	Alnylam Pharmaceuticals (2016): 2015-005803-98, ALN-TTRSC02-001 - A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo Controlled, Single-Ascending Dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-TTRSC02 in Healthy Subjects (NCT02797847). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797847	A1 (Studien-population)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 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 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HELIOS-B

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei der Studie HELIOS-B handelt es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Primäres Studienziel: • Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran bei Patienten mit einer ATTR-CM in Bezug auf die Reduktion der Gesamtmortalität und der Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo Sekundäre Studienziele: • Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die funktionelle Leistungsfähigkeit, den patienten-berichteten Gesundheitszustand und die gesundheits-bezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität und den Schweregrad der Herzinsuffizienz-Symptomatik Explorative Studienziele: • Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo in Bezug auf o weitere Erhebungen zu Mortalität, Hospitalisierungen sowie dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz o zusätzliche Biomarker sowie Biomarker-basierte Risikobewertungen o die Struktur und Funktion des Herzens o die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten gegen Herzinsuffizienz o Erhebungen der Lebensqualität Ziele in Bezug auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik: • Charakterisierung des pharmakodynamischen Effekts von Vutrisiran auf den Serum-Transthyretin (TTR)-Spiegel • Charakterisierung des pharmakokinetisches Profils von Vutrisiran • Bestimmung des Vorliegens von Antikörpern gegen Vutrisiran (*Antidrug Antibodies*, ADA) Sicherheitsziele: • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vutrisiran in Patienten mit einer ATTR-CM
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	**Allokation:** Randomisiert im Zuteilungsverhältnis 1:1 (Vutrisiran:Placebo) **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Stratifizierungsfaktoren:** Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein); ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp (hATTR- vs. wtATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie); NYHA-Klasse I oder II und Alter < 75 Jahre vs. alle anderen **Design:** Parallelgruppendesign **Verblindung:** Doppelblind **Studienhorizont:** 45 Tage Screening-Zeitraum vor Beginn der Studie, 30–36-monatige doppelblinde Behandlungsphase (DB-Phase; Vutrisiran vs. Placebo) mit einer sich anschließenden OLE (bis zu zwei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahre) und einer Nachbeobachtungsphase bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran. Die primäre Analyse für alle Patienten wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die doppelblinde Behandlung abgeschlossen hat, d. h. nach 33 bis 36 Monaten. **Studienorganisation:** Multizentrisch, international **Phase:** 3
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschluss-kriterien), mit Begründung	**Wesentliche Protokolländerungen:** <u>*Amendment 0.1 für Frankreich (20.05.2020):*</u> • Es wurden Änderungen in Bezug auf *Urgent Safety Measures* (USM) vorgenommen, die den Prüfärzten in einem „*Dear Investigator Letter*“ vom 07.04.2020 mitgeteilt wurden, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und gleichzeitig die Risiken für die Studienintegrität angesichts der COVID-19-Pandemie zu minimieren. <u>*Amendment 1 – global (28.05.2020):*</u> • Es wurden Änderungen in Bezug auf *Urgent Safety Measures* (USM) vorgenommen, die den Prüfärzten in einem „*Dear Investigator Letter*“ vom 07.04.2020 mitgeteilt wurden, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und gleichzeitig die Risiken für die Studienintegrität angesichts der COVID-19-Pandemie zu minimieren. • Überarbeitete primäre und sekundäre Ziele und Endpunkte. Der primäre kombinierte Endpunkt „Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Hospitalisierungen“ wurde in „Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ geändert. Zu den wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen gehören kardiovaskuläre Hospitalisierungen und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz. Der kombinierte sekundäre Endpunkt „Gesamtmortalität und wiederkehrende Hospitalisierungen aus jeglichem Grund“ wurde überarbeitet und umfasst nun auch dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz. Der sekundäre Endpunkt „wiederkehrende kardiovaskuläre Hospitalisierungen“ wurde in „wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ geändert, um dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz einzuschließen. • Geänderte Ein- und Ausschlusskriterien, die zum Teil auf den Rückmeldungen von Aufsichtsbehörden und Prüfärzten basieren, dass die vorherigen Kriterien Patienten mit ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie unnötigerweise ausschließen würden, bei denen das Risiko-Nutzen-Profil eine Aufnahme in die Studie befürwortet. o Zu den Änderungen der Einschlusskriterien gehörten: die Klarstellung, dass der Nachweis von TTR-Protein in Herzgewebe mittels Immunhistochemie oder Massenspektrometrie erforderlich ist; die Klarstellung, dass es sich bei der Tafamidis-Behandlung zum Zeitpunkt des Studieneintritts um eine On-Label-Behandlung mit handelsüblichem Tafamidis gemäß einer zugelassenen Kardiomyopathie-Indikation und -Dosis handeln muss; und die Änderung der unteren Einschlussschwelle für NT-proBNP auf > 300 ng/L (vorher: > 600 ng/L). o Zu den Änderungen der Ausschlusskriterien gehörten: Anhebung des Schwellenwerts für AST/ALT-Werte beim Screening auf > 2,0 × *Upper Limit of Normal* (ULN) (zuvor > 1,5 × ULN) und Erhöhung des Gesamtbilirubins beim

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening auf > 2,0 × ULN für alle Patienten (zuvor > 1, 5 × ULN für alle Patienten (Patienten mit Gilbert-Syndrom kommen in Frage, wenn das Gesamtbilirubin < 2 × ULN ist); die erforderliche Diflunisal-Auswaschphase wurde auf mindestens 30 Tage vor der Verabreichung der Studien-medikation (Tag 1) verkürzt (zuvor waren es mindestens 3 Monate); Ursodeoxycholsäure wurde in die Liste der TTR-senkenden Wirkstoffe aufgenommen, die während der Studie zu vermeiden sind; die Liste wurde erweitert, um eine allergische Reaktion auf einen Bestandteil oder Hilfsstoff des Studien-medikaments in der Vorgeschichte einzubeziehen; und es wurde klargestellt, dass die Verwendung von Doxycyclin zulässig ist, wenn es zur kurzfristigen Behandlung einer Infektion eingenommen wird. • Darüber hinaus wurden weitere Änderungen vorgenommen, darunter der Ausschluss von Todesfällen und Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 von den Todesfällen und Hospitali-sierungen jeglicher Ursache in der primären Analyse des primären und der entsprechenden sekundären Endpunkte; die Berücksichti-gung diagnostischer Tests in Ländern, in denen die erforderlichen Screening-Tests nicht zur Standardversorgung gehören; und die Überarbeitung der Beschreibung der Subgruppenanalyse. Anmerkung: Gemäß SAP Amendment 2 werden Todesfälle und Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 in die primäre Analyse der Endpunkte eingeschlossen. Siehe dazu die im SAP *a priori* definierten Strategien zum Umgang mit *Intercurrent Events*. <u>*Amendment 1 für Frankreich (28.05.2020):*</u> • Alle im globalen *Amendment 1* aufgeführten Änderungen (mit Ausnahme der USMs, die als Reaktion auf die COVID-19-Pandemie eingeführt wurden und im französischen *Amendment 0.1* behandelt werden) wurden in dieses länderspezifische Amendment integriert. <u>*Amendment 2 – global (18.02.2021):*</u> • Die Beschränkung der Aufnahme von Patienten, die bei Studien-eintritt Tafamidis erhalten, auf 30 % wurde aufgehoben. • Das Einschlusskriterium 4a wurde angepasst, um Tafamidis-naive Patienten als Patienten zu definieren, die mindestens 30 Tage vor der Screening-Visite kein Tafamidis erhalten haben. • Das Einschlusskriterium 2biv wurde angepasst, um die Verwen-dung einer Biopsie von nichtkardialem Gewebe zur Bestätigung der Diagnose einer wtATTR-Amyloidose bei Patienten mit Anzeichen einer monoklonalen Gammopathie von unbestimmter Signifikanz zu ermöglichen, vorausgesetzt, sie wiesen auch Anzeichen einer kardialen Amyloidablagerung in der Technetium-Szintigraphie gemäß den Kriterien in Einschlusskriterium 2biii auf. <u>*Amendment 3 – global (13.05.2022):*</u> • Es wurde eine offene RTE-Phase (*Randomized Treatment Extension*) hinzugefügt, um einen deskriptiven Vergleich von zwei Vutrisiran-Dosierungsschemata zu ermöglichen, die während dieses Zeitraums verabreicht wurden: 25 mg q3m (das während der DB-Phase getestete Schema) und 50 mg q6m. <u>*Amendment 3.1 für die USA (17.05.2022):*</u> • Es wurde die Erhebung klinischer Daten zur Verwendung einer einzelnen vorgefüllten Spritze mit einem Füllvolumen von 1,0 ml (Gesamtdosis von 50 mg Vutrisiran) für das Dosierungsschema von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		50 mg q6m ermöglicht, nachdem diese Darreichungsform des Arzneimittels zur Anwendung zur Verfügung steht. *Amendment 4 – global (22.03.2023), Amendment 4 für die USA (29.03.2023):* • Alle Patienten im 50 mg q6m Vutrisiran-Arm der Extensionsphase wurden für den Rest ihrer Dosierungsvisiten in der Studie auf 25 mg q3m Vutrisiran umgestellt. • Weitere Aktualisierungen umfassten: Klarstellung der Dauer der DB-Phase im Zusammenhang mit Patienten, die in die OLE eintreten, und Streichung der geplanten Zwischenanalyse. *Amendment 5 – global (12.02.2024):* • Die Analyse des bestehenden primären Endpunkts wurde erweitert, um die Vutrisiran-Monotherapiepopulation (definiert als die Patientengruppe, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden) zusätzlich zur Gesamtpopulation, die die ursprüngliche Analyse war, einzubeziehen. Diese Änderungen betrafen die Methode der Datenanalyse und hatten keine Auswirkungen auf die Durchführung der Studie oder die Patientenerfahrung. • Die bestehenden sekundären und explorativen Endpunkte wurden so umstrukturiert, dass bestimmte Endpunkte von explorativ zu sekundär oder von sekundär zu explorativ verschoben wurden, um die Testhierarchie im Lichte neuer externer Daten aus anderen klinischen Studien im Krankheitsgebiet der ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie zu optimieren. Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse wurden aus der Liste der sekundären Endpunkte entfernt, da dieser Endpunkt im Rahmen der Komponentenanalyse des primären kombinierten Endpunkts analysiert und berichtet wird. Es gab keine Änderungen an der Art und Weise, wie diese Endpunkte in der Studie erfasst werden. • Weitere Aktualisierungen enthalten: o Aktualisierte Annahmen für die Power der Studie auf der Grundlage externer Daten aus anderen klinischen Studien im Bereich der ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie. o Aktualisierte statistische Methodik in Bezug auf andere Änderungen, die in diesem Amendment umgesetzt wurden. **Änderungen der geplanten Analysen:** • Der SAP der Studie wurde am 30. April 2021 fertiggestellt und vor dem *Database Lock* zweimal geändert (*Amendment* 1 vom 15.02.2024 und *Amendment* 2 vom 30.05.2024). Die Änderungen am SAP wurden vor der Entblindung der Studie abgeschlossen. • Der Zweck der Änderungen waren im Wesentlichen zusätzliche Analysen der sekundären und explorativen Endpunkte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Alter von 18 Jahren (oder Alter der Volljährigkeit gemäß den örtlichen Vorschriften, je nachdem, welches Alter höher ist) bis einschließlich 85 Jahre. 2. Dokumentierte Diagnose einer ATTR-CM, klassifiziert als hATTR-CM oder wtATTR-CM: a. hATTR-CM, die aufgrund der Erfüllung aller der folgenden Kriterien diagnostiziert wurde: i. Dokumentation einer pathogenen *TTR*-Mutation, die mit einer hATTR-Amyloidose übereinstimmt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ii. Nachweis einer Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer enddiastolischen interventrikulären Septumwanddicke > 12 mm (basierend auf der zentralen Echokardiographie-Auswertung beim Screening). iii. Amyloidablagerungen in kardialem oder nichtkardialem Gewebe (z. B. Fettpolsteraspiration, Speicheldrüse, Bindegewebsscheide des *Nervus medianus*), bestätigt durch Kongorot-Färbung (oder gleichwertig) ODER Technetium (^{99m}Tc)-Szintigraphie (^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2 -Propanodicarbonsäure [DPD-Tc], ^{99m}Tc-Pyrophosphat [PYP-Tc] oder ^{99}Tc-Hydroxymethylendiphosphonat [HMDP]) mit einer kardialen Aufnahme des Grades 2 oder 3, wenn eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ausgeschlossen wurde. iv. Wenn bei dem Patienten aufgrund einer Serum- und Urinproteinelektrophorese und freier Leichtketten im Serum Anzeichen für eine MGUS vorlagen, war eine Dokumentation des TTR-Proteins im Gewebe mittels Immunhistochemie oder Massenspektrometrie erforderlich. b. wtATTR-CM, die aufgrund der Erfüllung aller der folgenden Kriterien diagnostiziert wurde: i. Nachweis des Fehlens einer pathogenen *TTR*-Mutation. ii. Nachweis einer Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer enddiastolischen interventrikulären Septumwanddicke > 12 mm (basierend auf der zentralen Echokardiographie-Auswertung beim Screening). iii. Amyloidablagerungen im Herzgewebe mit TTR-Proteinidentifizierung durch Immunhistochemie, Massenspektrometrie, ODER Technetium (^{99m}Tc)-Szintigraphie (^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure [DPD-Tc], ^{99m}Tc-Pyrophosphat [PYP-Tc] oder ^{99}Tc-Hydroxymethylendiphosphonat [HMDP]) mit einer kardialen Aufnahme des Grades 2 oder 3, wenn eine MGUS ausgeschlossen wurde. iv. Wenn bei dem Patienten aufgrund einer Serum- und Urinproteinelektrophorese und freier Leichtketten im Serum Anzeichen für eine MGUS vorlagen, war Folgendes erforderlich: Dokumentation von TTR-Protein in Herzgewebe mit Immunhistochemie oder Massenspektrometrie ODER Dokumentation von TTR-Protein in nichtkardialem Gewebe (z. B. Fettpolster-aspiration, Speicheldrüse, Bindegewebsscheide des Nervus medianus) mit Immunhistochemie oder Massenspektrometrie UND Grad 2 oder 3 der kardialen Aufnahme bei ^{99m}Tc-Szintigraphie gemäß Punkt 2biii oben. 3. Anamnese einer Herzinsuffizienz mit mindestens einem vorherigen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz (nicht aufgrund einer Arrhythmie oder einer Störung des Reizleitungssystems, die mit einem permanenten Herzschrittmacher behandelt wurde) ODER klinischer Nachweis einer Herzinsuffizienz (mit oder ohne Krankenhausaufenthalt), die sich durch Anzeichen und Symptome einer Volumenüberlastung oder eines erhöhten intrakardialen Drucks (z. B. erhöhter Jugularvenendruck, Kurzatmigkeit oder Anzeichen einer Lungenstauung bei Röntgenaufnahmen oder Auskultation, peripheres Ödem) manifestiert und derzeit eine Behandlung mit einem Diuretikum erfordert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Der Patient erfüllte eines der folgenden Kriterien: a. Tafamidis-naiv und nicht aktiv geplant, die Behandlung mit Tafamidis in den ersten 12 Monaten nach der Randomisierung zu beginnen (gemäß Ausschlusskriterium Nr. 7) (Hinweis: Zusätzlich zu den Patienten, die Tafamidis noch nie eingenommen hatten, wurden diejenigen, die zuvor Tafamidis erhielten und mindestens 30 Tage vor dem Screening kein Tafamidis erhalten hatten, für die Zwecke dieser Studie als Tafamidis-naiv betrachtet); oder b. Auf Tafamidis (Hinweis: Es muss sich um eine zulassungskonforme Anwendung von kommerziell verfügbarem Tafamidis gemäß einer für die Kardiomyopathie zugelassenen Indikation und Dosis im Land der Anwendung gehandelt haben). 5. Der Patient war klinisch stabil und hatte nach Einschätzung des Prüfarztes keine kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalte innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung. 6. Screening-NT-proBNP > 300 ng/L und < 8.500 ng/L; bei Patienten mit permanentem oder persistierendem Vorhofflimmern Screening-NT-proBNP > 600 ng/L und < 85.00 ng/L. 7. Konnte beim Screening ≥ 150 Meter beim 6MWT zurücklegen. 8. Hatte einen *Karnofsky Performance Status* (KPS) von ≥ 60 %. 9. Der Patient war in der Lage, die Studienanforderungen zu verstehen, und bereit und in der Verfassung, diese zu erfüllen und eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben. 10. Der Patient erklärte sich bereit, ein separates Formular zur Freigabe der medizinischen Unterlagen zu unterzeichnen, sofern dies nach den örtlichen Vorschriften zulässig ist, um die Erfassung von Informationen über den Vitalstatus, Herztransplantationen, die Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD) und Krankenhausaufenthalte für die Dauer der DB-Phase der Studie zu ermöglichen. **Ausschlusskriterien:** Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eines der nachfolgenden Kriterien zutraf: 1. Vorliegen einer bekannten primären Amyloidose (AL-Amyloidose) oder leptomeningealen Amyloidose. 2. Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III UND ATTR-Amyloidose im Stadium 3 (definiert als NT-proBNP > 3.000 ng/L und eGFR < 45 mL/min) [18]. 3. Feststellung eines *Polyneuropathy Disability* (PND)-Werts von IIIa, IIIb oder IV (benötigt aufgrund der Polyneuropathie einen Stock oder eine Krücke zum Gehen oder ist an den Rollstuhl gebunden) beim Screening. 4. Feststellung eines der folgenden Laborparameter beim Screening: a. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,0 × Obergrenze des Normalwerts (*Upper Limit of Normal*, ULN), b. Gesamtbilirubin > 2,0 × ULN, c. *International Normalized Ratio* (INR) > 1,5 (es sei denn, die Patienten wurden mit Antikoagulanzien behandelt, in diesem Fall sind sie ausgeschlossen, wenn der INR-Wert > 3,5 ist). 5. Feststellung einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m² (unter Verwendung der Formel zur Anpassung der Ernährung bei Nierenerkrankungen) beim Screening.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus oder Anzeichen einer aktuellen oder chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus oder dem Hepatitis-B-Virus. 7. Tafamidis-naive Patienten (gemäß Einschlusskriterium Nr. 4a), für die der Prüfarzt eine Behandlung mit Tafamidis entweder während des Screeningzeitraums oder in den ersten 12 Monaten nach der Randomisierung aktiv geplant oder erwartet hat, unter Berücksichtigung des klinischen Status, der Patientenpräferenz und/oder der kommerziellen Verfügbarkeit von Tafamidis. 8. Erhalt einer vorherigen Behandlung zur Senkung der TTR-Werte (einschließlich Revusiran, Patisiran oder Inotersen) oder Teilnahme an einer Gentherapie-Studie für hATTR-Amyloidose. 9. Gegenwärtige Einnahme von Diflunisal; wenn zuvor mit diesem Wirkstoff behandelt wurde, muss vor der ersten Dosierung in dieser Studie (Tag 1) eine mindestens 30-tägige Auswaschphase eingehalten worden sein. 10. Gegenwärtige Einnahme von Doxycyclin, Ursodesoxycholsäure oder Tauroursodeoxycholsäure ein; wenn zuvor eines dieser Mittel eingenommen wurde, muss vor der ersten Dosierung in dieser Studie (Tag 1) eine 30-tägige Auswaschphase eingehalten worden sein. 11. Fehlende Bereitschaft, eine gleichzeitige Behandlung mit Diflunisal, Ursodesoxycholsäure / Tauroursodeoxycholsäure / Doxycyclin oder TTR-senkenden Mitteln (z. B. Patisiran, Inotersen) zu unterlassen. 12. Aktuelle oder zukünftige Teilnahme an einer anderen Studie mit zu prüfenden Medizinprodukten oder Prüfpräparaten, die im Zeitraum dieser Studie stattfinden soll, oder Anwendung eines zu prüfenden Medizinprodukts oder Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen (oder 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der ersten Dosierung in dieser Studie (Tag 1). Im Falle von Prüfpräparaten zur TTR-Stabilisierung war eine dreimonatige Auswaschphase vor der ersten Dosierung in dieser Studie (Tag 1) erforderlich; dies galt nicht für Patienten, die zu Studienbeginn Tafamidis erhielten (gemäß Einschlusskriterium Nr. 4). 13. Notwendigkeit einer Behandlung mit oder fehlende Bereitschaft, eine gleichzeitige Behandlung mit Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblockern (z. B. Verapamil, Diltiazem) zu unterlassen. 14. Andere Nicht-TTR-Kardiomyopathie, hypertensive Kardiomyopathie, Kardiomyopathie aufgrund einer Herzklappenerkrankung oder Kardiomyopathie aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung (z. B. früherer Myokardinfarkt mit dokumentierter Vorgeschichte von Veränderungen der Herzenzyme und des Elektrokardiogramms [EKG]), die nach Ansicht des Prüferarztes wesentlich zur Herzinsuffizienz des Patienten beigetragen hat oder die Hauptursache dafür darstellt. 15. Instabile Herzinsuffizienz (einschließlich Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings eine Anpassung bestehender Diuretika oder die Zugabe neuer Diuretika erforderlich war, um eine optimale Behandlung der Herzinsuffizienz zu erreichen). 16. Hatte innerhalb der letzten 3 Monate ein akutes Koronarsyndrom oder eine instabile *Angina pectoris*. 17. Vorgeschichte einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie oder vorübergehendes Kammerflimmern.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Vorliegen einer atrioventrikulären oder sinoatrialen Knoten-Dysfunktion, für die ein Herzschrittmacher indiziert ist, aber nicht eingesetzt wird. 19. Dauerhaft erhöhter systolischer (über 170 mmHg) oder diastolischer (über 100 mmHg) Blutdruck, der vom Arzt als unkontrolliert eingestuft wurde. 20. Unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose. 21. Eine akute Infektion, die eine systemische antivirale, antiparasitäre oder antimikrobielle Therapie erforderte, die vor der ersten Dosierung in dieser Studie (Tag 1) nicht abgeschlossen sein würde. 22. Vorherige oder erwartete (während der ersten 12 Monate nach der Randomisierung) Herz-, Leber- oder andere Organtransplantation oder Implantation eines LVAD. 23. Vorgeschichte von multiplen Arzneimittelallergien oder allergischen Reaktionen auf einen Bestandteil oder Hilfsstoff des Studienmedikaments. 24. Vorgeschichte von Unverträglichkeit gegenüber subkutane(r/n) Injektion(en) oder erhebliche Narben im Bauchbereich, die möglicherweise die Verabreichung des Studienmedikaments oder die Bewertung der lokalen Verträglichkeit behindern könnten. 25. Vorliegen anderer Erkrankungen oder Komorbiditäten (z. B. Malignität, neuropsychiatrische Störung usw.), die nach Ansicht des Prüfarztes die Einhaltung der Studienvorschriften oder die Dateninterpretation beeinträchtigt hätten. 26. Fehlende Bereitschaft zur Einhaltung der Vorschriften zur Empfängnisverhütung während des Studienzeitraums, gemäß Beschreibung im Protokoll. 27. Patientin war schwanger, plante eine Schwangerschaft oder stillte. 28. Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit, den Alkoholkonsum während der gesamten Studie einzuschränken. Ein Alkoholkonsum von mehr als 2 Einheiten pro Tag wurde während der Studie ausgeschlossen (Einheit: 1 Glas Wein [ca. 125 ml] = 1 Maß Spirituosen [ca. 1 Flüssigunze] = ½ Pint Bier [ca. 284 ml]). 29. Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten vor dem Screening nach Ansicht des Prüfarztes. 30. Vorgeschichte des illegalen Drogenmissbrauchs innerhalb der letzten 5 Jahre, der nach Ansicht des Prüfarztes die Einhaltung der Studienprozeduren oder der Nachsorgetermine beeinträchtigt hätte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	• 87 Studienzentren in 26 Ländern weltweit. • Länder, in denen mindestens 10 Patienten randomisiert wurden: USA (165 Patienten [25,2 %], Vereinigtes Königreich (151 Patienten [23,1 %]), Spanien (64 Patienten [9,8 %]), **Deutschland (37 Patienten [5,6 %])**, Frankreich (29 Patienten [4,4 %]), Australien (28 Patienten [4,3 %]), Japan (25 Patienten [3,8 %]), Niederlande (22 Patienten [3,4 %]), Portugal (17 Patienten [2,6 %]), Argentinien (16 Patienten [2,4 %]), Schweden (15 Patienten [2,3 %]), Norwegen (14 Patienten [2,1 %]), Dänemark (12 Patienten [1,8 %]), Belgien (11 Patienten [1,7 %]) und Österreich (10 Patienten [1,5 %]).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Vutrisiran-Gruppe:** • Während der DB-Phase: 25 mg Vutrisiran wird alle 3 Monate (q3m, d. h. 12 Wochen ± 7 Tage) für bis zu 36 Monate subkutan injiziert. • Während der OLE: Patienten wurden ursprünglich 1:1 randomisiert, um in der OLE entweder 25 mg Vutrisiran q3m oder 50 mg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vutrisiran q6m zu erhalten; ab Protokoll-*Amendment 4* (vom 22.03.2023) wurden alle Patienten auf 25 mg Vutrisiran q3m umgestellt. Die Gesamtbehandlungsdauer in der OLE beträgt bis zu 2 Jahre. **Placebo-Gruppe:** • Während der DB-Phase: Placebo wird alle 3 Monate (q3m, d. h. 12 Wochen ± 7 Tage) für bis zu 36 Monate subkutan injiziert. Zusätzlich zum Studienmedikament wurden alle Patienten angewiesen, die in ihrem Land oder ihrer Region empfohlene Tagesdosis an Vitamin A während der DB-, OLE- und Follow-up-Phase einzunehmen.
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	Im Folgenden werden die Zielkriterien der bis zu 36 Monate umfassenden randomisiert kontrollierten doppelblinden Studienphase (DB-Phase; Vutrisiran vs. Placebo) beschrieben: <u>Primärer Endpunkt:</u> • Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität (Tod, Herztransplantation und Implantation eines LVAD) und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskuläre Hospitalisierungen und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) in der Gesamtpopulation bzw. in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (definiert als die Patientengruppe, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurde): o Alle Todesfälle, Krankenhausaufenthalte und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz werden während der gesamten Studie im Rahmen der Überwachung von UE und SUE aufgezeichnet. o Der Vitalstatus der Patienten wurde zudem zum Screening sowie an Tag 1, zu Woche 6, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84, Woche 96, Woche 108, Woche 120, Woche 132, Woche 144 sowie Woche 156 erhoben. o Während der DB-Phase blieben die Patienten, die Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zur Datenbanksperre für die Primäranalyse für die Zuteilung der Behandlung verblindet. o Bis zum Stichtag für den Datenschnitt für die Primäranalyse überprüfte ein unabhängiges *Clinical Events Committee* (CEC) fortlaufend alle Todesfälle, Krankenhausaufenthalte und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz für die Endpunktbeurteilung und unter Verblindung der Behandlungszuordnung. Das CEC entschied, ob Todesfälle und Krankenhausaufenthalte auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen waren. Einzelheiten sind in der CEC-Charta enthalten. o Die Erhebung der kardiovaskulären Ereignisse umfasste wiederkehrende kardiovaskuläre Hospitalisierungen und wiederkehrende, dringende nicht-stationäre Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz gemäß den Kriterien der etablierten *2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials* [58]. Sollte in seltenen Fällen eine Hospitalisierung nicht eindeutig auf ein kardiovaskuläres oder nicht-kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen sein, werden diese Hospitalisierungen als Hospitalisierungen unbestimmter Ursache definiert und in der primären Analyse den kardiovaskulären Ereignissen zugeordnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Von allen Patienten wurde ein Formular zur Freigabe von Krankenakten verlangt, soweit dies nach den örtlichen Vorschriften zulässig war, um Informationen über den Vitalstatus, Herztransplantationen, die Implantation eines LVAD und Krankenhausaufenthalte von Patienten für die Dauer der DB-Phase der Studie zu erhalten. Diese Informationen werden vom Arzt des Patienten durch Kontaktaufnahme mit dem Patienten oder der Familie oder aus Sterberegistern eingeholt. Die Unterzeichnung dieses Formulars zur Freigabe von Krankenakten erfolgt zusätzlich zur Einwilligungserklärung und gilt auch dann, wenn der Patient die Studie vorzeitig abbricht. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die funktionelle Leistungsfähigkeit, den Gesundheitszustand, die Lebensqualität, die Gesamtmortalität und den Schweregrad der Herzinsuffizienz-Symptomatik. Die folgenden sekundären Endpunkte wurden sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapie-population erfasst: ○ Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im 6MWT ▪ Erhebung zum Screening sowie an Tag 1, zu Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 108 sowie Woche 132. ▪ Der 6MWT wird von Personal durchgeführt, das in dem Verfahren gemäß dem entsprechenden Studienhandbuch geschult wurde. Wenn möglich, wird das Personal, das den 6MWT durchführt, nicht mit dem Prüfarzt oder dem Beauftragten identisch sein, der die Behandlung des Patienten leitet. In allen Fällen muss dieses Personal vom zentralen 6MWT-Anbieter qualifiziert werden. ▪ Vor der Durchführung des 6MWT beim Screening wird das Klinikpersonal den Patienten mit dem Zweck und der Durchführung des 6MWT vertraut machen, wie im entsprechenden Studienhandbuch ausführlich beschrieben. Die Einweisung kann zu anderen Zeitpunkten wiederholt werden, wenn dies als hilfreich erachtet wird. ▪ Wenn der 6MWT an Dosierungstagen durchgeführt wird, wird er vor der Verabreichung des Studienmedikaments durchgeführt. ▪ Patienten, die während der Studie ins Krankenhaus eingeliefert werden, sollten nach dem Krankenhausaufenthalt mindestens 2 Wochen warten, bevor sie eine Untersuchung mit dem 6MWT durchführen. Eine kürzere Zeitspanne nach dem Krankenhausaufenthalt kann zulässig sein, wenn der Patient nach Ansicht des Prüfarztes aufgrund des kürzlich erfolgten Krankenhaus-aufenthalts nicht beeinträchtigt ist. ▪ Wenn sich ein Patient aufgrund eines externen Faktors (z. B. Grippe, verstauchter Knöchel, gezerrter Rückenmuskel) bei einer Visite, bei dem der 6MWT durchgeführt werden soll, nicht wohl fühlt, sollte der Test nicht durchgeführt und auf einen anderen Tag verschoben werden, wenn möglich innerhalb des zulässigen Zeitfensters (±7 Tage). ▪ Bei jeder Untersuchung mit dem 6MWT sollte das Studienzentrum alles daran setzen, dass diese Untersuchung von demselben Untersucher durchgeführt wird und der Test ungefähr zur gleichen Tageszeit stattfindet. Wenn der Test unterbrochen wird oder vom Zentrallabor für den 6MWT als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unbrauchbar eingestuft wird, sollte der 6MWT so bald wie möglich innerhalb des zulässigen Zeitfensters wiederholt werden. ▪ Bei zusätzlichen außerplanmäßigen Untersuchungen wird ein 6MWT nur durchgeführt, wenn die letzte Untersuchung mehr als 45 Tage zurückliegt, um wiederholte Untersuchungen innerhalb eines kurzen Zeitraums zu vermeiden. o Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im KCCQ-OSS ▪ Erhebung an Tag 1, zu Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 108 sowie Woche 132. ▪ Wenn der KCCQ-Fragebogen an Dosierungstagen ausgefüllt wird, erfolgt dies vor der Verabreichung des Studienmedikaments. o Gesamtmortalität (Tod, Herztransplantation und Implantation eines LVAD) ▪ Alle Todesfälle werden während der gesamten Studie im Rahmen der Überwachung von SUE und UE aufgezeichnet. ▪ Der Vitalstatus der Patienten wurde zudem zum Screening sowie an Tag 1, zu Woche 6, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84, Woche 96, Woche 108, Woche 120, Woche 132, Woche 144 sowie Woche 156 erhoben. Der sekundäre Endpunkt „Gesamtmortalität“ umfasst darüber hinaus auch die ersten sechs Monate der OLE. o Veränderung der NYHA-Klasse gegenüber dem Baseline-Wert ▪ Erhebung zum Screening sowie zu Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 108 und Woche 132. <u>Explorative Endpunkte:</u> • Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo in Bezug auf weitere Erhebungen zu Mortalität, Hospitalisierungen und dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz, auf Biomarker und Risikobewertungen basierend auf Biomarkern, auf kardiale Struktur und Funktion, auf Begleitmedikation gegen Herzinsuffizienz sowie auf weitere Erhebungen der Lebensqualität. o Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrender Gesamthospitalisierungen und dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz o Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis (einschließlich kardiovaskulärer Hospitalisierungen und dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) oder bis zum Tod o Zeit bis zum zweiten kardiovaskulären Ereignis (einschließlich kardiovaskulärer Hospitalisierungen und dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) oder bis zum Tod o Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis (einschließlich kardiovaskulärer Hospitalisierungen, dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz und Einleitung der Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer aufgrund des Fortschreitens einer Herzerkrankung) oder bis zum Tod o Zeit bis zur ersten Erhöhung der Diuretika-Dosis, dem ersten kardiovaskulären Event (einschließlich kardiovaskulärer Hospitalisierungen und dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) oder bis zum Tod o Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert folgender Parameter wird erhoben: ▪ Mittlere linksventrikuläre Wanddicke und globale Längsdehnung (gemessen jeweils mittels Echokardio-graphie);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebung zum Screening sowie zu Woche 48, Woche 72, Woche 108 und Woche 132; ▪ Kardiale Biomarker (NT-proBNP, Troponin I); Erhebung zum Screening sowie zu Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 72, Woche 108 und Woche 132; ▪ eGFR; Erhebung zum Screening sowie an Tag 1, zu Woche 6, Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 108 und Woche 132; ▪ ATTR-Amyloidose-Stadium, gemessen anhand des NT-proBNP und der eGFR [18]; Erhebung zum Screening sowie zu Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 108 und Woche 132; ▪ EQ-5D-VAS; Erhebung an Tag 1 sowie zu Woche 48, Woche 108 und Woche 132; ▪ Norfolk QoL-DN; Erhebung an Tag 1 sowie zu Woche 24, Woche 48, Woche 108 und Woche 132. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vutrisiran bei Patienten mit ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie anhand der Häufigkeit von UE.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Wesentliche Änderungen: • Der primäre kombinierte Endpunkt „Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Hospitalisierungen“ wurde mit Protokoll-*Amendment 1* (vom 28.05.2020) in „Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ geändert. Zu den wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen gehören kardiovaskuläre Hospitalisierungen und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz. Der kombinierte sekundäre Endpunkt „Gesamtmortalität und wiederkehrende Hospitalisierungen aus jeglichem Grund“ wurde zeitgleich überarbeitet und umfasst nun auch dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz. Der sekundäre Endpunkt „wiederkehrende kardiovaskuläre Hospitalisierungen“ wurde in „wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ geändert, um dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz einzuschließen. Die Aufnahme dringender Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz berücksichtigt die Wahrscheinlichkeit, dass die COVID-19-Pandemie eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten und eine Verlagerung der Behandlung klinisch vergleichbarer Herzinsuffizienzereignisse in ambulante Einrichtungen verstärken könnte. Durch die Einbeziehung von dringenden Arztbesuchen aufgrund einer Herzinsuffizienz werden auch regionale Unterschiede bei den Kriterien einer Hospitalisierung verringert, die durch die COVID-19-Pandemie noch verschärft werden könnten. • Todesfälle und Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 werden in den primären Analysen der primären und entsprechenden sekundären Endpunkte von allen Todesfällen und Hospitalisierungen ausgeschlossen, da die COVID-19-Pandemie einen verzerrenden Einfluss auf die Anzahl der Todesfälle und Hospitalisierungen in der Studie haben wird. Anmerkung: Gemäß SAP Amendment 2 werden Todesfälle und Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 in die primäre Analyse der Endpunkte eingeschlossen. Siehe dazu die im SAP *a priori* definierten Strategien zum Umgang mit *Intercurrent Events*.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der primäre Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen) wurde mit Protokoll-*Amendment 5* (vom 12.02.2024) erweitert, um diesen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation zu testen. Die Analyse in dieser Patientenpopulation erlaubt es, den klinischen Nutzen von Vutrisiran ohne Konfundierungseffekt von zeitgleich verabreichtem Tafamidis zu zeigen. • Zeitgleich wurden bestimmte Endpunkte von explorativ zu sekundär oder von sekundär zu explorativ verschoben, um das Studiendesign im Lichte neuer externer Daten aus anderen klinischen Studien im Bereich der ATTR-CM zu optimieren. Weitere Änderungen beinhalten: o Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse wurden aus der Liste der sekundären Endpunkte entfernt, da dieser Endpunkt im Rahmen der Komponentenanalyse des primären kombinierten Endpunkts analysiert und berichtet wird. o Der Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse gegenüber dem Baseline-Wert wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. o Hinzufügen neuer explorativer Endpunkte: Analysen der Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder Tod; Zeit bis zum zweiten kardiovaskulären Ereignis oder Tod; Veränderung der eGFR gegenüber dem Baseline-Wert; Zeit bis zur ersten Erhöhung der Diuretika-Dosis oder Tod. • Der explorative Endpunkt *modified Body Mass Index* (mBMI) wurde entfernt. Die Auswirkungen eines wirksamen Therapeutikums auf den mBMI bei einer Kardiomyopathie sind schwer zu bewerten, da es gegensätzliche Auswirkungen auf den Ernährungsstatus (Nutzen, der sich in einer Gewichtszunahme zeigt) und den Volumenstatus (Nutzen, der sich in einer Gewichtsabnahme aufgrund der Verbesserung der mit Herzinsuffizienz verbundenen Flüssigkeitsretention zeigt) gibt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Die geplante Teilnehmerzahl für diese Studie betrug 600 Patienten, mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 für Vutrisiran oder Placebo. Aufgrund des ungedeckten medizinischen Bedarfs in dieser Patientenpopulation wurde Patienten, die sich in der Screening-Phase befanden, als die Aufnahme in die Studie durch den Sponsor beendet wurde, trotzdem die Möglichkeit zur Teilnahme gegeben, sodass 655 Patienten randomisiert wurden (654 Patienten erhielten eine Studienmedikation). • Die Studie hatte auf Basis der tatsächlichen Rekrutierung und der unten aufgeführten Annahmen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation eine Power von etwa 80 %, um eine Überlegenheit von Vutrisiran gegenüber Placebo unter Verwendung eines modifizierten Andersen-Gill-Modells mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von $\alpha = 0{,}05$ zu demonstrieren [80]. Die Annahmen sind: o In der Monotherapiepopulation führt Vutrisiran über einen Zeitraum von 30 Monaten zu einer 25 %-igen Senkung der Sterblichkeitsrate und einer 35 %-igen Senkung der Rate wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo. In der Placebo-Gruppe wurde dabei von 0,34 kardiovaskulären Ereignissen pro Patientenjahr und einer Sterblichkeitsrate von 25 % nach 30 Monaten ausgegangen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ In der Background-Tafamidis-Subgruppe senken Vutrisiran plus Tafamidis die Sterblichkeitsrate um 10 % und die Rate wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse um 15 % im Vergleich zu Placebo plus Tafamidis über einen Zeitraum von 30 Monaten. In der Placebo-plus-Tafamidis-Gruppe wurde von 0,24 kardiovaskulären Ereignissen pro Patientenjahr ausgegangen. ○ Eine Verzögerung von 9 Monaten bei kardiovaskulären Ereignissen und 18 Monaten bei Todesfällen in der Background-Tafamidis-Subgruppe. ○ In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation beginnen etwa 20 % der Patienten in beiden Armen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der ersten 24 Monate der Studie mit der Einnahme von Tafamidis. ○ Kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalitätsdaten werden bis zu 36 Monate lang gesammelt und nicht mehr als 15 % der Patienten in beiden Gruppen gehen für die Nachbeobachtung verloren. • Die Annahmen für die Mortalitätsraten und die wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignisse im Placebo-Arm (Tafamidis-naive Patienten unter Placebo) sowie die Annahmen für die Verringerung dieser Ereignisse unter Tafamidis (Baseline-Tafamidis-Patienten unter Placebo) im Vergleich zu Placebo basierten auf Veröffentlichungen der Studien ATTR-ACT [41], der APOLLO-B [27] und ATTRibute-CM [42]. • Die Berechnung der Power wurde anhand von Simulationen durchgeführt, da für dieses Studiendesign und die primäre Analysemethode keine geschlossene Lösung zur Schätzung der Stichprobengröße verfügbar war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen geplant. Die Studie umfasst zwei geplante Analysen: die Primäranalyse und die finale Analyse. Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die DB-Phase abgeschlossen hatte, d. h. nach 33 bis 36 Monaten (*Database Lock* zum 14.06.2024). Die finale Analyse wird nach Abschluss der Studie durchgeführt, d. h. nachdem alle Patienten entweder alle Phasen der Studie abgeschlossen oder die Studie abgebrochen haben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden unter Verwendung der *Interactive Response Technology* (IRT) im Verhältnis 1:1 auf den Vutrisiran- oder Placebo-Arm randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war stratifiziert nach: • Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein) • ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp (hATTR- vs. wtATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie) • NYHA-Klasse I oder II **und** Alter < 75 Jahre vs. alle anderen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Jeder Patient wurde in der Studie durch eine Kombination aus der Standortnummer und der Patientenidentifikationsnummer eindeutig identifiziert. Bei Unterzeichnung des *Informed Consent Form* (ICF)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	wurde dem Patienten vom IRT eine Patientenidentifikationsnummer zugewiesen. Der Prüfarzt oder sein Beauftragter kontaktierte das IRT, um den Patienten nach der Bestätigung, dass der Patient alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte, in die Studie aufzunehmen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	**Durchführung der Zuteilung:** • Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen mittels IRT. **Aufnahme in die Studie:** • Durch den Prüfarzt oder seinen Beauftragten.
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?	• Während der DB-Phase waren Studienpersonal und Patienten bezüglich der Studienmedikation verblindet. • Das gesamte Studienpersonal war für alle klinischen Laborergebnisse, die im Rahmen der Studie geplant waren und die möglicherweise die Verblindung aufheben könnten, verblindet, einschließlich TTR-Spiegel, Vitamin-A-Spiegel, Pharmakokinetik-Daten und *Antidrug Antibodies* (ADA). • Da es die Verblindung beeinträchtigen könnte, war es Patienten und ihren Ärzten untersagt, während der DB-Phase andere Präalbumin- und Vitamin-A-Werte zu ermitteln als die in der Studie vorgesehenen verblindeten Bewertungen, es sei denn, dies war klinisch indiziert und mit dem klinischen Monitor abgesprochen. • Während der DB-Phase blieben die Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung verblindet. • Während der OLE wurde Vutrisiran unverblindet verabreicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vutrisiran und das Placebo waren identisch verpackt. Da Vutrisiran optisch von einem Placebo unterscheidbar sein könnte, wurde die Außenseite des vorgefüllten Spritzenzylinders so maskiert, dass die Identität des darin enthaltenen Studienmedikaments verborgen blieb.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wesentliche Studienpopulationen:** • *Full Analysis Set (FAS):* Alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten haben. Die primären Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem FAS. Die Patienten im FAS werden entsprechend der Behandlung analysiert, der sie bei der Randomisierung zugeteilt wurden. • *FAS der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (mono-FAS):* Alle Patienten in dem FAS, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden. Die Patienten werden entsprechend der Behandlung analysiert, der sie bei der Randomisierung zugeteilt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• *Safety Analysis Set (SAF):* Alle Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten haben. Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem SAF. Die Patienten werden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert. Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, aber während der DB-Phase eine beliebige Menge Vutrisiran erhielten, werden in den Vutrisiran-Arm eingeteilt. • *SAF der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (mono-SAF):* Alle Patienten in dem SAF, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden. Die Patienten werden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert. **Multiples Testen:** Die Gesamtfehlerquote vom Typ I für die beiden primären Endpunkte und die sekundären Endpunkte wird mit einem vorgegebenen Multiplizitätstestverfahren auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 kontrolliert. Die beiden primären Endpunkte werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 unter Verwendung des Hochberg-Verfahrens getestet, d. h., wenn der größere der beiden p-Werte ≤ 0,049 ist, werden beide Nullhypothesen abgelehnt; andernfalls muss der kleinere der beiden p-Werte ≤ 0,025 sein, damit die entsprechende Nullhypothese abgelehnt wird. Wenn beide primären Endpunkte statistisch signifikant sind, wird das volle Alpha von 0,05 an die sekundären Endpunkte weitergegeben, die sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation definiert sind. Dabei wird ein vorab festgelegtes hierarchisches Verfahren verwendet, das im SAP näher beschrieben ist. Wenn nur einer der beiden primären Endpunkte signifikant ist, wird die statistische Signifikanz der sekundären Endpunkte in einem vorab festgelegten hierarchischen Verfahren nur in dieser Patientengruppe (Gesamtpopulation oder Vutrisiran-Monotherapiepopulation) mit einem Signifikanzniveau von 0,001 getestet. Wenn beide primären Endpunkte statistisch nicht signifikant sind, wird keine statistische Signifikanz aus den sekundären Endpunkten abgeleitet. Die Tests der explorativen Endpunkte werden nicht an die Multiplizität angepasst. **Primäre Analyse des primären Endpunkts** (kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen): • Der kombinierte Endpunkt wurde mittels einem modifizierten Andersen-Gill Modell (bezeichnet als LWYY-Modell) [80] ausgewertet. Das Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe, den Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose (hATTR- vs. wtATTR-Amyloidose), die NYHA-Klasse (I/II vs. III), die Altersgruppe (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und den Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten. Die Analyse in der Gesamtpopulation wurde zusätzlich nach der Baseline-Tafamidis-Behandlung (ja vs. nein) stratifiziert. • Analyse der Einzelkomponenten: o Die Gesamtmortalität wurde mittels Log-Rank-Test analysiert und nach der NT-proBNP-Gruppe zu Studienbeginn (≤ 3.000 ng/L, > 3.000 ng/L) stratifiziert. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen wurde durch ein Cox-Proportional-Hazard-Modell quantifiziert, in das die Behandlung, der Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, die NYHA-Klasse, die Altersgruppe und der Baseline-Wert des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		NT-proBNP als Kovariaten einbezogen wurden. In der Gesamtpopulation wurden diese Analysen zusätzlich nach der Tafamidis-Behandlung zu Studienbeginn stratifiziert. o Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch ein Poisson-Regressionsmodell analysiert, das die Behandlung, den Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, die NYHA-Klasse, die Altersgruppe und den Baseline-Wert des NT-proBNP als Kovariaten einbezieht und nach der Nachbeobachtungszeit für die Ereignisse adjustiert wurde. Die Analyse in der Gesamtpopulation umfasste auch die Tafamidis-Behandlung zu Studienbeginn und die Interaktion zwischen Behandlung und Tafamidis-Behandlung zu Studienbeginn als Kovariaten. **Primäre Analysen sekundärer Endpunkte:** • Die Veränderung des 6MWT und KCCQ-OSS im Vergleich zu Baseline nach 30 Monaten wurde mittels eines *Restricted Maximum Likelihood* (REML)-basierten *Mixed-effects Model Repeated Measures* (MMRM)-Modells durchgeführt. Das Modell beinhaltet den Baseline-Wert des 6MWT bzw. des KCCQ-OSS als Kovariate und die Behandlung, die Visiten (Monat 6, 12, 18, 24, 30), die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, den Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose und die Altersgruppe als feste Effektgrößen. Die Analyse in der Gesamtpopulation beinhaltet auch die Tafamidis-Behandlung zu Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Tafamidis-Behandlung zu Baseline als feste Effektgrößen. • Die Primäranalyse der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt beruht auf der gleichen Methodik wie die Analyse der Einzelkomponente Gesamtmortalität bei der Analyse des primären Endpunkts. Der sekundäre Endpunkt „Gesamt-mortalität“ umfasst neben der DB-Phase auch die ersten 6 Monate der OLE. • Die Veränderung der NYHA-Klasse im Vergleich zu Baseline nach 30 Monaten wurde in zwei Kategorien unterteilt (stabil/verbessert vs. verschlechtert) und mithilfe der *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH)-Methode, stratifiziert nach dem Baseline-Wert für NT-proBNP, analysiert. Die Analyse in der Gesamtpopulation wurde auch nach der Tafamidis-Behandlung zu Baseline stratifiziert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: • Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja oder nein; nur für die Gesamtpopulation) • Alter (< 75; ≥ 75 Jahre bei der Randomisierung) • Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose (hATTR-Amyloidose; wtATTR-Amyloidose) • NYHA-Klasse (I/II; III) • Baseline-Wert des NT-proBNP (≤ 2.000; > 2.000 ng/L)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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) Gesamt: N = 655 • Interventionsgruppe Vutrisiran: N = 326 • Vergleichsgruppe Placebo: N = 329 b) Gesamtpopulation (N = 654) • Interventionsgruppe Vutrisiran: N = 326 • Vergleichsgruppe Placebo: N = 328 Vutrisiran-Monotherapiepopulation (N = 395) • Interventionsgruppe Vutrisiran: N = 196 • Vergleichsgruppe Placebo: N = 199 c) Gesamtpopulation (N = 654) • Interventionsgruppe Vutrisiran: N = 326 • Vergleichsgruppe Placebo: N = 328 Vutrisiran-Monotherapiepopulation (N = 395) • Interventionsgruppe Vutrisiran: N = 196 • Vergleichsgruppe Placebo: N = 199
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Darstellung für die randomisiert kontrollierte doppelblinde Studienphase (DB-Phase) der Studie HELIOS-B:** <u>Interventionsgruppe Vutrisiran:</u> • Patienten mit einem vorzeitigen Therapieabbruch (n = 78) aus folgenden Gründen: o Tod: 37 o Widerruf der Einwilligung durch Patient: 23 o Unerwünschtes Ereignis: 13 o Entscheidung durch den Arzt: 2 o *Lost to follow-up*: 1 o Nichteinhaltung der Studienmedikation: 1 o Andere: 1 • Patienten mit einem vorzeitigen Studienabbruch (n = 69) aus folgenden Gründen: o Tod: 49 o Rücktritt durch Patienten: 11 o Andere: 4 o Unerwünschtes Ereignis: 2 o Widerruf der Einwilligung durch Betreuer: 2 o *Lost to follow-up*: 1 <u>Placebo-Gruppe:</u> • Patienten mit einem vorzeitigen Therapieabbruch (n = 99) aus folgenden Gründen: o Tod: 48 o Widerruf der Einwilligung durch Patient: 23 o Unerwünschtes Ereignis: 13 o Entscheidung durch den Arzt: 8 o Andere: 5 o *Lost to follow-up*: 2 • Patienten mit einem vorzeitigen Studienabbruch (n = 93) aus folgenden Gründen: o Tod: 63 o Widerruf der Einwilligung durch Patient: 15 o Unerwünschtes Ereignis: 6 o Andere: 5 o Entscheidung durch den Arzt: 2 o *Lost to follow-up*: 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Studienbeginn: 26.11.2019 • *Database Lock* für die Primäranalyse: 14.06.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie HELIOS-B ist noch laufend.

a: nach CONSORT 2010.

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ADA: *Antidrug Antibodies*; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; CEC: *Clinical Events Committee*; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DB-Phase: Doppelblinde Studienphase; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale*; FAS: *Full Analysis Set*; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; ICF*: Informed Consent Form;* INR: *International Normalized Ratio*; IRT: *Interactive Response Technology*; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; KPS: *Karnofsky Performance Status*; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*); mBMI: *modified Body Mass Index*; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; MMRM: *Mixed-effects Model Repeated Measures*; mono-FAS: FAS der Vutrisiran-Monotherapiepopulation; mono-SAF: SAF der Vutrisiran-Monotherapiepopulation; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: *New York Heart Association*; OLE: Offene Extensionsphase (*Open Label Extension*); PND: *Polyneuropathy Disability*; SAF: *Safety Analysis Set*; SAP: Statischer Analyseplan; SGLT2: *Sodium-glucose cotransporter 2*; SUE: Schwerwiegendes UE; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*); USM: *Urgent Safety Measures*; wtATTR-Amyloidose: Wildtyp-ATTR-Amyloidose

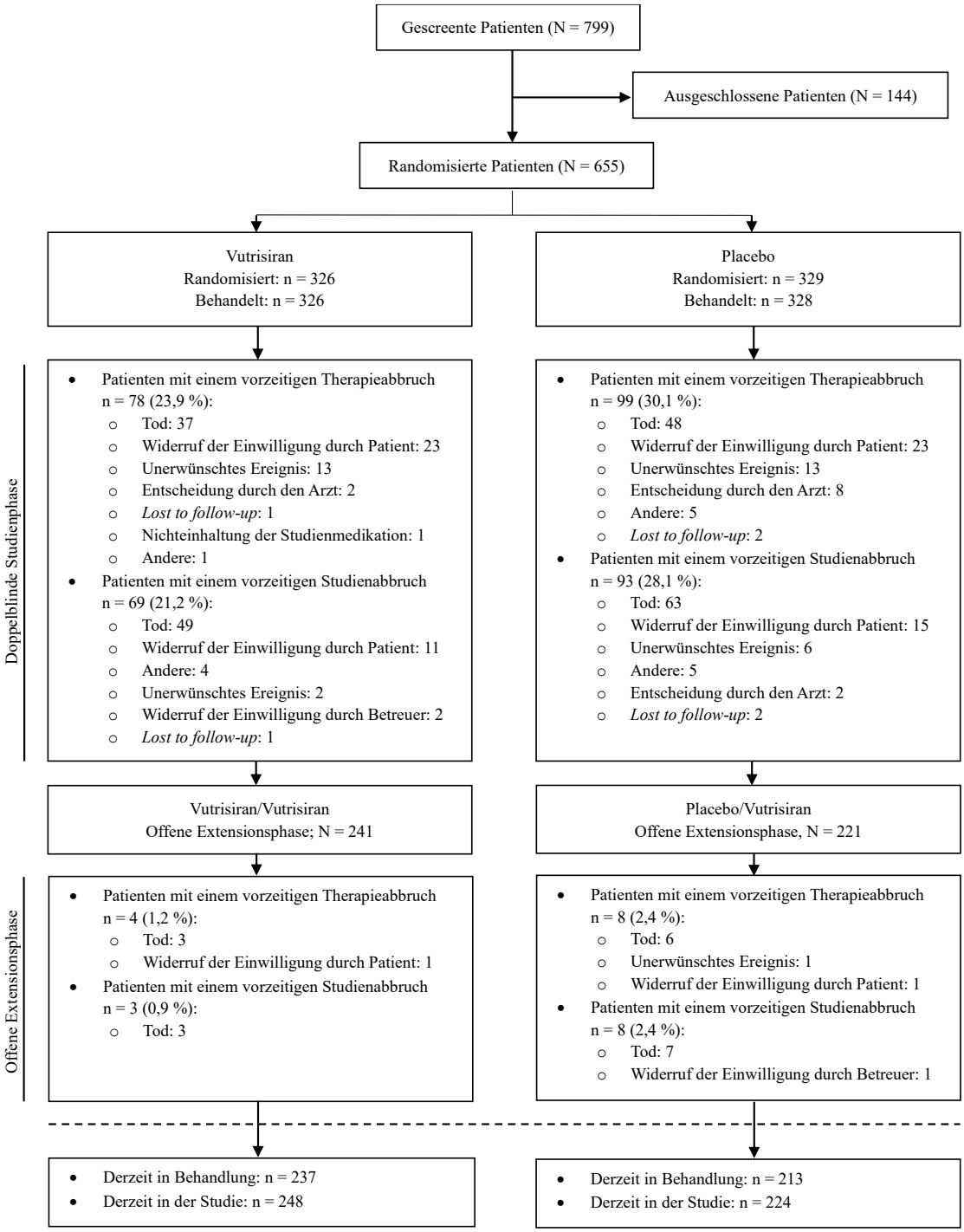


Abbildung 4-20: Darstellung des Patientenflusses der Studie HELIOS-B gemäß CONSORT (*Database Lock* vom 14.06.2024)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HELIOS-B

Studie: HELIOS-B (ALN-TTRSC02-003)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HELIOS-B: *HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) - Clinical Study Report ALN-TTRSC02-003 (Vutrisiran) - Dated 30 August 2024*	CSR
Studienprotokoll HELIOS-B: *HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy - Clinical Study Protocol - ALN-TTRSC02-003 – Amendment 5 - Dated 12 February 2024*	CSP
Statistischer Analyseplan HELIOS-B: *HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) – Statistical Analysis Plan – ALN-TTRSC02.003 – Amendment 2 – Dated 30 May 2024*	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie HELIOS-B handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden unter Verwendung der *Interactive Response Technology* (IRT) im Verhältnis 1:1 auf den Vutrisiran- oder Placebo-Arm randomisiert. Die Stratifizierung basierte auf der Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein), dem ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp (hATTR- vs. wtATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie) und der NYHA-Klasse (NYHA-Klasse I oder II **<u>und</u>** Alter < 75 Jahre vs. alle anderen).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentrales IRT.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase waren alle Patienten bezüglich der Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse gegenüber der Behandlungszuordnung verblindet. Das gilt auch für die Mitglieder des CEC.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie HELIOS-B handelt es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung der Patienten erfolgte verdeckt durch ein IRT. Der Patientenfluss ist klar und nachvollziehbar dargestellt. Patienten und behandelnde Personen sowie die Mitglieder des CEC waren verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial für Studie HELIOS-B auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird nachfolgend außerdem auf Ebene der einzelnen Endpunkte diskutiert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Hieraus ergibt sich keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Gesamtmortalität“ handelt es sich um eine objektive Messgröße. Zudem waren alle Mitarbeiter und Patienten während der DB-Phase verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Auch das CEC, welches die Ereignisse adjudizierte, war gegenüber der zugewiesenen Behandlung des jeweiligen Patienten verblindet. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Hieraus ergibt sich keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ beruht auf etablierten und objektiv messbaren Parametern, und Ereignisse wurden durch das CEC adjudiziert. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten sowie das CEC verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Hieraus ergibt sich keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ handelt es sich um eine objektive Messgröße. Zudem waren alle Mitarbeiter und Patienten während der DB-Phase verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des 6MWT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Der Umgang mit fehlenden Werten wurde im SAP

prädefiniert. Dabei wurden alle fehlenden Werte imputiert, die im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der ATTR-Amyloidose und einer damit einhergehenden Unfähigkeit zu laufen oder mit dem Tod stehen. Fehlende Werte aufgrund anderer Ursachen wurden durch die Verwendung eines MMRM-Modells unter der Annahme von *Missing At Random* (MAR) implizit imputiert und somit angemessen berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung des 6MWT“ stellt eine objektive Messgröße dar. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells und Anwendung prädefinierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des 6MWT“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der NYHA-Klasse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Der Umgang mit fehlenden Werten wurde im SAP prädefiniert. Dabei wurden alle fehlenden Werte als NYHA IV imputiert, die im Zusammenhang mit dem Tod stehen. Fehlende Werte aufgrund anderer Ursachen wurden unter der Annahme von *Missing At Random* (MAR) multipel imputiert. Damit wurden fehlende Werte angemessen berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung der NYHA-Klasse“ wurde nach prädefinierten Kriterien im Einklang mit etablierten klinischen Standards erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Damit ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Anwendung prädefinierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der NYHA-Klasse“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP als „verschlechtert" imputiert und somit angemessen berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums" beruht auf objektiv messbaren Parametern und wurde nach prädefinierten Kriterien im Einklang mit etablierten klinischen Standards

erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Damit ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Anwendung prädefinierter Methodik zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des ATTR-Amyloidose-Stadiums“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten verblindet. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Fehlende Werte wurden durch die Verwendung eines MMRM-Modells unter der Annahme von *Missing At Random* (MAR) implizit imputiert und somit angemessen berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung der EQ-5D-VAS“ ist ein patientenberichteter Endpunkt, der nach klinischen Standards erhoben wurde. Während der DB-Phase waren Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der EQ-5D-VAS“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Nach einem Tafamidis-Drop-In erhobene Daten wurden aus der Analyse des Endpunkts ausgeschlossen. Fehlende Werte wurden durch die Verwendung eines MMRM-Modells unter der Annahme von *Missing At Random* (MAR) implizit imputiert und somit angemessen berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I“ beruht auf objektiven Messgrößen und wurde nach klinischen Standards erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des KCCQ-OSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten verblindet. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Der Umgang mit fehlenden Werten wurde im SAP

prädefiniert. Dabei wurden alle fehlenden Werte imputiert, die im Zusammenhang mit dem Tod stehen. Fehlende Werte aufgrund anderer Ursachen wurden durch die Verwendung eines MMRM-Modells unter der Annahme von *Missing At Random* (MAR) implizit imputiert und somit angemessen berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung des KCCQ-OSS“ ist ein patientenberichteter Endpunkt, der nach klinischen Standards erhoben wurde. Während der DB-Phase waren Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells und Anwendung prädefinierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des KCCQ-OSS“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des Norfolk-QoL-DN

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten verblindet. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-FAS (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche gemäß Studienprotokoll sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet. Fehlende Werte wurden durch die Verwendung eines MMRM-Modells unter der Annahme von *Missing At Random* (MAR) implizit imputiert und somit angemessen berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung des Norfolk-QoL-DN“ ist ein patientenberichteter Endpunkt, der nach klinischen Standards erhoben wurde. Während der DB-Phase waren Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der FAS- bzw. mono-FAS-Populationen unter Verwendung eines MMRM-Modells, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des Norfolk-QoL-DN“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-SAF (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlung ausgewertet. Hieraus ergibt sich keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde nach klinischen Standards erhoben, die Einschätzung des Schweregrads erfolgte durch den Prüfarzt. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studien-medikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF-bzw.

mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-SAF (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlung ausgewertet. Hieraus ergibt sich keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Die Einschätzung darüber, ob es sich um ein SUE handelt, erfolgte durch den Prüfarzt. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF- bzw. mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE, die zum Therapieabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-SAF (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlung ausgewertet. Hieraus ergibt sich keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Die Einschätzung darüber, ob und welches UE zum Therapieabbruch führte, erfolgte durch den Prüfarzt. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF- bzw. mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE von speziellem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der DB-Phase blieben die Patienten sowie alle Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor bis zum *Database Lock* für die Primäranalyse über die Behandlungszuordnung im Unklaren. Folglich war die Erhebung des Endpunkts verblindet.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF (für die Gesamtpopulation) bzw. mono-SAF (für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation), welche sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfassen. Ein Patient, der in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Analysepopulationen nicht berücksichtigt. Alle anderen randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlung ausgewertet. Hieraus ergibt sich keine relevante Verzerrung, sodass das ITT-Prinzip als umgesetzt angesehen wird.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „UE von speziellem Interesse“ wurde nach klinischen Standards durch den Prüfarzt erhoben. Während der DB-Phase waren alle Mitarbeiter und Patienten verblindet, sodass der Endpunkt-erheber keinerlei Kenntnis über die verabreichte Studienmedikation hatte. Folglich ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten grundsätzlich als gering einzuschätzen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAF- bzw. mono-SAF-Populationen, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnis-unabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „UE von speziellem Interesse“ daher als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung: