

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Diflunisal (ATTROGY®)

Purpose Pharma International AB

Modul 4 A

*Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten
Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen
Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 8 |
| 4 Modul 4 - allgemeine Informationen..... | 10 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 11 |
| 4.2 Methodik | 30 |
| 4.2.1 Fragestellung | 30 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 30 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 32 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 32 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 33 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 34 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 35 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien | 36 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 36 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 37 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 37 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 38 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 39 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 40 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 40 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 41 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 44 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 44 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 44 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 44 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 45 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 47 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | 47 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 48 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 49 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen | 49 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 50 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 51 |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> - RCT..... | 51 |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT | 56 |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 58 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 58 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 58 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche | 58 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 58 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 59 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> - indirekte Vergleiche aus RCT | 59 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT..... | 61 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - indirekte Vergleiche aus RCT | 61 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 61 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien | 61 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 62 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 63 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien | 63 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien | 64 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - nicht randomisierte vergleichende Studien | 64 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 64 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen | 64 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 65 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 65 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen..... | 65 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen..... | 66 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen | 66 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 66 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 66 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 66 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 86 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 86 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 86 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 86 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 87 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 87 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 88 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche | | 92 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien - Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 95 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 97 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 98 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT | | 100 |

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 103

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 12 |
| Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750 | 14 |
| Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750..... | 14 |
| Tabelle 4-4: Ausschluss von eingeschlossenen Studienteilnehmern von der weiteren Behandlung oder Bewertung für die Zulassungsstudie H-23750..... | 15 |
| Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Analysepopulationen - Studie H-23750..... | 17 |
| Tabelle 4-6: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750 | 18 |
| Tabelle 4-7: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750 | 19 |
| Tabelle 4-8: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im NIS+7-Composite-Score - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750..... | 21 |
| Tabelle 4-9: Analyse des NIS+7 Responder-Status - ITT-Population - Studie H-23750 | 21 |
| Tabelle 4-10: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in sekundären Endpunkten - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750..... | 23 |
| Tabelle 4-11: Exposition gegenüber der Studienbehandlung - Safety-Population - Studie H-23750 | 23 |
| Tabelle 4-12: Übersicht über unerwünschte Ereignisse - Safety-Population - Studie H-23750 | 25 |
| Tabelle 4-13: Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE nach SOC und PT (bei > 5 % der Probanden) - Safety-Population - Studie H-23750..... | 26 |
| Tabelle 4-14: Zusammenfassung der TEAE welche zum Tod geführt haben nach SOC und PT - Safety Population - Studie H-23750..... | 28 |
| Tabelle 4-15: Ein- und Ausschlusskriterien | 31 |
| Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 45 |
| Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmens, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 45 |
| Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 47 |
| Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 48 |
| Tabelle 4-20: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 49 |
| Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 49 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 51 |
| Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 51 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 54 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 55 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-29 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 57 |
| Tabelle 4-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> | 57 |
| Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 59 |
| Tabelle 4-32: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 59 |
| Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 60 |
| Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 60 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 60 |
| Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 62 |
| Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 63 |
| Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 63 |
| Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien | 63 |
| Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 65 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen | 65 |
| Tabelle 4-42: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 68 |
| Tabelle 4-43: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750 | 70 |
| Tabelle 4-44: Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750..... | 71 |
| Tabelle 4-45: Ausschluss von eingeschlossenen Studienteilnehmern von der weiteren Behandlung oder Bewertung für die Zulassungsstudie H-23750..... | 72 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-46: Zusammenfassung der Analysepopulationen - Studie H-23750..... | 74 |
| Tabelle 4-47: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750 | 75 |
| Tabelle 4-48: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750 | 76 |
| Tabelle 4-49: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im NIS+7-Composite-Score - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750 | 78 |
| Tabelle 4-50: Analyse des NIS+7 Responder-Status - ITT-Population - Studie H-23750 | 78 |
| Tabelle 4-51: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in sekundären Endpunkten - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750 | 80 |
| Tabelle 4-52: Exposition gegenüber der Studienbehandlung - Safety-Population - Studie H-23750 | 80 |
| Tabelle 4-53: Übersicht über unerwünschte Ereignisse - Safety-Population - Studie H-23750 | 82 |
| Tabelle 4-54: Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE nach SOC und PT (bei > 5 % der Probanden) - Safety-Population - Studie H-23750 | 83 |
| Tabelle 4-55: Zusammenfassung der TEAE welche zum Tod geführt haben nach SOC und PT - Safety Population - Studie H-23750 | 85 |
| Tabelle 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens | 86 |
| Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... | 100 |
| Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> | 104 |

Abbildungsverzeichnis**Seite**

| | |
|---|----|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 46 |
| Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel Nutzenverordnung |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATTRv | Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie |
| ATTRv-PN | Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie |
| BMI | Body-Mass-Index (kg/m ²) |
| CFB | Change From Baseline (Änderung relativ zum Ausgangswert) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CT | Clinical Trials |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTIS | Clinical Trials Information System |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| EMA | European Medicines Agency |
| EUCTR | EU Clinical Trials Register |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| hATTR | Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| KNS | Kumamoto Neurological Scale |
| LS | Least Square |
| Max | Maximum |
| mBMI | Modifizierter Body-Mass-Index (BMI [kg/m ²] × Serumalbuminspiegel [g/L]) |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| Min | Minimum |
| MMRM | Mixed effect Model Repeat Measurement |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MW | Mittelwert |

| | |
|--------|---|
| n | Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie / mit Ereignis / mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt |
| N | Zahl der Patienten in der Analysepopulation |
| NIS | Neuropathy Impairment Score |
| NIS+7 | Modified Neuropathy Impairment Score +7 |
| NIS-LL | Neuropathy Impairment Score Lower Limbs |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| NYHA | New York Heart Association |
| PND | Polyneuropathy Disability (Polyneuropathie-Beeinträchtigung) |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| SD | Standardabweichung |
| SF-36 | 36- Item Short Form Health Survey |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| 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 |
| TEAE | Treatment-Emergent Adverse Events (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TTR | Transthyretin |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Oberer Normalwert |
| WHO | World Health Organization |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 - allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Diflunisal wurde am 17.07.2025 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2 zugelassen („ATTROGY® wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet“). Das vorliegende Dossier behandelt daher die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Diflunisal bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Vutrisiran.

Datenquellen

Im Rahmen einer systematischen Informationsbeschaffung konnten keine Studien identifiziert werden, die zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet sind (Tabelle 4-1). Die systematische Recherche umfasste die Suche nach prospektiv, direkt vergleichenden interventionellen Studien mit Diflunisal und der zVT.

Grundlage der Zulassung war die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie H-23750 (IND 68092, Berk *et. al.*, ClinicalTrials.gov (CT): NCT00294671, EU Clinical Trials Register [EUCTR]: 2006-001066-16), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Diflunisal bei Patienten mit ATTRv-PN untersuchte. Ziel der Studie war es, die Progression der Polyneuropathie zu verlangsamen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten [1].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Suche nach prospektiv, direkt vergleichenden interventionellen Studien mit Diflunisal und der zVT erfolgte nach vorab festgelegten Kriterien in Bezug auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, patientenrelevanten Endpunkten, Studiendesign inkl. Studiendauer, sowie Studienstatus und Publikationstyp. Die konkreten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Kriterium | | Einschluss | Ausschluss | Begründung |
|---|---------------------|--|--|---|
| 1 | Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit ATTRv-PN | Abweichende Patientenpopulation | Zugelassene Patientenpopulation gemäß Anwendungsgebiet |
| 2 | Intervention | Diflunisal gemäß Fachinformation | Abweichende Intervention | Die Behandlung mit Diflunisal muss gemäß Fachinformation erfolgen |
| 3 | Vergleichstherapie | Vutrisiran | Abweichende Vergleichstherapie (z. B. Placebo) | Aktuell vom G-BA als zVT bestimmter Wirkstoff [2] |
| 4 | Endpunkte | Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none">• Mortalität• Morbidität• Gesundheitsbezogene Lebensqualität• Sicherheit | Kein patientenrelevanter Endpunkt | Kriterien der AM-NutzenV und des IQWiG Methodenpapiers |
| 5 | Studiendesign | RCT | Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis Reduktionsstudien, nichtinterventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen | Studiendesign mit der größten Ergebnissicherheit |
| 6 | Studiendauer | ≥ 24 Wochen | < 24 Wochen | Für chronische Erkrankungen sollte das Studiendesign mindestens 24 Wochen umfassen |
| 7 | Studienstatus | Abgeschlossene Studien oder fortlaufende Studien mit verfügbaren Ergebnissen | Nicht abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse | Verfügbarkeit ausreichender Informationen zu Studiendesign und Studienergebnissen zur Bewertung der Studien |
| 8 | Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) | |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | |

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten klinischen Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Diflunisal im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Es lagen keine direkt vergleichenden Studien mit der zVT vor. Eine Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation sowie eine belastbare Beurteilung der Aussagekraft der vorliegenden Nachweise sind daher nach Maßgabe des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen keine klinisch komparativen Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Diflunisal gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen ist auf Grundlage der verfügbaren klinischen Evidenz gemäß den Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung nicht belegbar [3]. Es soll daher an dieser Stelle auf den medizinischen Nutzen von Diflunisal bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN eingegangen werden.

Obwohl die Behandlung der ATTRv insbesondere durch moderne Therapieansätze in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt hat, bleiben die derzeit verfügbaren Optionen weiterhin mit wesentlichen Einschränkungen verbunden. RNA-basierte Therapeutika wie Inotersen und Patisiran sind mit einem relevanten Risiko schwerer Nebenwirkungen assoziiert, wodurch ihr Einsatz bei bestimmten Patientengruppen limitiert sein kann. Auch Tafamidis, das wie Diflunisal zur Klasse der TTR-Stabilisatoren gehört, weist erhebliche Nachteile auf: Es ist grundsätzlich nur für frühe Krankheitsstadien zugelassen, und die Datenlage zur Wirksamkeit bei fortgeschrittenen Stadien sowie bei bestimmten Mutationen ist unzureichend [4].

Gleichzeitig stellen Vutrisiran und Inotersen als neuere RNA-gerichtete Medikamente die teuersten Behandlungsalternativen dar, was insbesondere aus Sicht der Versorgungsökonomie und Zugänglichkeit relevant ist. Insgesamt stellt Diflunisal daher eine bedeutsame Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer ATTRv-PN dar.

Zulassungsstudie H-23750

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie H-23750 (IND 68092, Berk *et. al.*, NCT00294671, EUCTR: 2006-001066-16) untersuchte die klinische Wirksamkeit, Sicherheit sowie den Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Diflunisal bei Patienten mit ATTRv-PN [5-9].

Insgesamt wurden 130 Patienten mit bestätigter ATTRv-PN an 8 Studienzentren in 5 Ländern (USA, Italien, Japan, Schweden und Großbritannien) rekrutiert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Diflunisal (250 mg zweimal täglich) oder ein entsprechendes Placebo über einen Zeitraum von 2 Jahren. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach ATTR-Genotyp (V30M vs. non-V30M) und Studienzentrum.

Die Studie bestand aus 3 Phasen: Screening/Pre-Entry, Einschluss/Randomisierung und Behandlung. Eingeschlossen wurden Patienten mit neurologischen Defiziten, jedoch nicht im Endstadium der Erkrankung. Alle Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie die Gründe für den Ausschluss bereits eingeschlossener Teilnehmer von der weiteren Behandlung oder Bewertung sind in Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 aufgeführt.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750

| Einschlusskriterien |
|---|
| 1. Biopsiebestätigte Amyloidablagerung |
| 2. Genotypisierung der TTR-Variante |
| 3. Anzeichen einer peripheren oder autonomen Neuropathie, klinisch nachweisbar durch einen Neurologen, und ein ECOG-Performance-Status < 3 (d. h. die Patienten verbrachten mehr als 50 % ihrer Wachzeit außerhalb von Bett oder Stuhl) |
| 4. Alter zwischen ≥ 18 und ≤ 75 Jahren |
| 5. Negativer β -hCG-Test und Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Frauen im gebärfähigen Alter |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. |

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750

| Ausschlusskriterien |
|---|
| 1. Gleichzeitige Einnahme von nicht-studienbezogenen NSAR, außer niedrig dosierter Acetylsalicylsäure |
| 2. Andere Ursachen für sensomotorische Polyneuropathie: <ol style="list-style-type: none"> Vitamin-B12-Mangel HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie Diabetes mellitus (Hämoglobin A1C > 6,2 %) Chronischer Alkoholismus (> 6 Unzen hochprozentiger Alkohol täglich über ≥ 10 Jahre) |
| 3. Komorbiditäten mit einer voraussichtlichen Überlebenszeit von < 2 Jahren oder geplante Lebertransplantation in < 1 Jahr |
| 4. Lebertransplantation |
| 5. Neuropathische Erkrankung im Endstadium (ECOG-Performance-Status > 3, parenterale Ernährung, Dekubitus) |
| 6. NYHA-Klasse IV (Symptome in Ruhe und bei minimaler Anstrengung) |
| 7. Schwangerschaft oder fehlende Bereitschaft zur Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter |
| 8. Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 mL/min, berechnet aus Serumkreatinin: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / \text{Serumkreatinin} \times 72$) |
| 9. Aktive oder kürzlich aufgetretene nicht-hämorrhoidale gastrointestinale Blutungen (innerhalb der letzten 18 Monate) |
| 10. Aktuelle Antikoagulationstherapie, nicht-studienbezogene NSAR- oder Aspirin-Einnahme |
| 11. AST, ALT oder Gesamtbilirubin > 3-fach über der oberen Normgrenze |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. |

Tabelle 4-4: Ausschluss von eingeschlossenen Studienteilnehmern von der weiteren Behandlung oder Bewertung für die Zulassungsstudie H-23750

| Ausschluss von Studienteilnehmern aus der Behandlung oder Bewertung | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Zeigte Unverträglichkeit gegenüber dem Studienmedikament (Ereignisse, die nach Meinung der Studienprüfer durch oder möglicherweise durch Diflunisal verschärft wurden): <ul style="list-style-type: none"> ○ Gastrointestinale Blutungen ○ Rückgang des Hämatokrits um ≥ 5 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert auf einen Wert unterhalb des unteren Normwerts ○ Hämolytische Anämie ○ Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie (< 90.000 pro μL) ○ Erhöhung von ALT oder AST auf mehr als das 5-Fache des oberen Normwerts (ULN) ○ Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 mL/min) - nicht erklärbar durch andere Medikamente, Infektionen oder kritische Erkrankungen ○ Überempfindlichkeitsreaktionen | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Lebertransplantation in < 30 Tagen |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Rückzug des Probanden |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | |

Nach Abschluss der 24-monatigen Behandlungsphase wurden die Patienten gemäß den Studienprotokollen nachbeobachtet, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung zu bewerten. Hierzu diente die offene Langzeitextensionsstudie DFNS01 [10].

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung, ob Diflunisal die Progression der peripheren und autonomen Neuropathie bei Patienten mit ATTRv-PN hemmen kann. Die Progression der Polyneuropathie wurde dabei als primärer Endpunkt anhand des Neuropathy Impairment Score + 7 (NIS+7) bewertet. Die Patienten wurden während der Behandlungsphase regelmäßig untersucht, und die NIS+7-Werte werden als Veränderung zu Baseline zum Monat 24 dargestellt.

Sekundäre Endpunkte umfassten den Kumamoto Neurological Scale Score (KNS-Score), den NIS-Lower Limbs (NIS-LL), den modifizierten Body-Mass-Index (mBMI) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Short Form Health Survey 36 (SF-36). Diese sekundären Endpunkte wurden ebenfalls über den gesamten 24-monatigen Beobachtungszeitraum analysiert.

Der NIS, NIS+7 oder modifizierte NIS+7 wurden in klinischen Studien zur diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie, zur Neuropathie bei monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz, zur chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyradikulopathie und zur ATTRv-PN verwendet [11-19]. NIS LL, NIS+7 und mNIS+7 sind Derivate des NIS mit unterschiedlichen, für ATTRv-PN spezifischen Bewertungssystemen.

Der NIS summiert Bewertungen aus der klinischen neurologischen Untersuchung zu 3 Hauptbereichen:

- Muskelschwäche
- Reflexverlust
- Sensibilitätsstörungen

Die Untersuchung umfasst insgesamt 37 beidseitig bewertete Items an Kopf (Hirnnerven), Armen und Beinen. Die Einzelergebnisse werden anhand festgelegter Skalenzahlen (z. B. für Muskelschwäche von 0, normal, bis 4, komplette Paralyse) zusammengezählt, sodass ein Gesamtscore entsteht - höhere Werte stehen für einen stärkeren Funktionsverlust [20; 21].

Beim NIS-LL hingegen wird lediglich die neurologische Einschränkung der unteren Extremitäten erfasst [20].

Der NIS+7 erweitert den NIS um sieben zusätzliche Tests, die vor allem Sensibilität, Reflexe und neurophysiologische Parameter erfassen. Insbesondere wurden bei NIS+7 Messungen der Nervenleitung, Vibrationswahrnehmungsschwelle und Herzfrequenz bei tiefer Atmung ergänzt. Ziel ist es, den neurologischen Funktionszustand der Patienten umfassender zu bewerten und Veränderungen über die Behandlungsdauer longitudinal abzubilden. Durch die Erfassung von Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen können, ermöglicht der NIS+7 somit eine differenzierte Beurteilung der Krankheitsprogression und der Behandlungseffekte. Zum Zeitpunkt der Studie war das NIS+7-Komposit-Scoring als neuropathisches Maß in longitudinalen Studien zur diabetischen Polyneuropathie validiert, einer Erkrankung, die den klinischen und histologischen Manifestationen der ATTRv-PN entspricht [12; 20; 22].

Die Kumamoto Neurological Scale (KNS) wurde entwickelt, um das breite Spektrum klinischer Manifestationen der ATTRv abzubilden. Der Score erfasst motorische Schwäche, autonome Dysfunktion sowie gastrointestinale und kardiale Manifestationen. Die Skala reicht von 0 bis 96 Punkten, wobei höhere Werte schwerere neurologische Beeinträchtigungen anzeigen [23].

Um mögliche gastrointestinale Störungen und eine gestörte Nahrungs- und Nährstoffaufnahme zu untersuchen, wird empfohlen, den modifizierten Body Mass Index (mBMI) zu überwachen. Der mBMI wird berechnet, indem der BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m²]) mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/L] multipliziert wird. Diese Methode kompensiert die erhöhte Flüssigkeitsretention, die bei Patienten mit ATTRv häufig auftritt und den BMI verfälschen kann. Der mBMI hingegen spiegelt den Ernährungszustand und die Auszehrung der Patienten genauer wider [24; 25].

Der SF-36 ist ein 36-Item-Patientenfragebogen und erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität in acht Bereichen: körperliche Funktionsfähigkeit, Einschränkungen in der Rolle durch körperliche Gesundheit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität,

soziale Funktionsfähigkeit, Einschränkungen in der Rolle durch emotionale Probleme und psychische Gesundheit. Jede Dimension wird separat bewertet. Zusätzlich können die Ergebnisse zu zwei Summenskalen zusammengefasst werden, der physischen und der psychischen Komponente (Physical und Mental Component Summary). Die Skalen reichen jeweils von 0 bis 100 Punkten, wobei niedrigere Werte einen schlechteren Gesundheitszustand anzeigen [26].

Die primären und sekundäre Studienendpunkte wurden nach 12 Monaten (Monat 12, Tag 0 bis Tag 365) und nach 24 Monaten (Monat 24, Tag 366 bis Tag 730) erhoben. Dargestellt werden in dieser Zusammenfassung für alle Endpunkte die relevanten 24-Monatswerte Werte zum Studienende. Dabei wurden die Studienendpunkte sowohl für alle Patienten der Studie als auch, sofern verfügbar, separat nach den jeweiligen Behandlungsgruppen (Diflunisal vs. Placebo) dargestellt. Alle Auswertungen basierten auf der Intention-to-Treat (ITT)-Population, die definiert war als die Anzahl der eingeschlossenen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Anzahl der Patienten, welche randomisiert und jene die eine Dosis der Studienmedikation erhielten, war identisch (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Analysepopulationen - Studie H-23750

| Kategorie | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|---|----------------------|-------------------|-------------------|
| Eingeschlossene Patienten | 64 (100 %) | 66 (100 %) | 130 (100 %) |
| ITT-Population | 64 (100 %) | 66 (100 %) | 130 (100 %) |
| Safety-Population | 64 (100 %) | 66 (100 %) | 130 (100 %) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Von den 140 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten insgesamt 130 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Von diesen schlossen 63 Patienten (48,5 %) den gesamten Behandlungszeitraum der Studie ab, der sich über 24 Monate erstreckte. Die verbleibenden 67 Patienten (51,5 %) brachen die Studie vorzeitig ab, darunter 27 (42,2 %) aus dem Diflunisal Behandlungsarm und 40 (60,6 %) aus dem Placebo Behandlungsarm. Krankheitsprogression (11 Personen [17,2 %] in der Diflunisal-Gruppe und 23 Personen [34,8 %] in der Placebo-Gruppe) sowie orthotrope Lebertransplantation (7 [10,9 %] Diflunisal und 9 [13,6 %] Placebo) waren die Hauptgründe für den Studienabbruch.

Von den 130 eingeschlossenen Probanden benötigten insgesamt 40 Probanden (30,8 %) Unterstützung beim Gehen (Polyneuropathie-Beeinträchtigung [PND] IIIA, IIIB oder IV); davon waren 4 Probanden in jeder Behandlungsgruppe auf einen Rollstuhl angewiesen (Stufe IV). Keiner der Probanden war bettlägerig. Die durchschnittliche Behandlungsadhärenz lag in beiden Behandlungsgruppen während der ersten 6 Monate der Studie über 90 %. Zwischen den Monaten 6 und 12 fiel die durchschnittliche Adhärenz auf 87,3 % (Standardabweichung [SD]: 13,8 %) in der Diflunisal-Gruppe und 90,7 % (SD: 7,8 %) in der Placebo-Gruppe. Im zweiten Jahr der Studie betrug die durchschnittliche Adhärenz in der Diflunisal-Gruppe 86,2 % (SD: 15,2 %) und in der Placebo-Gruppe 84,8 % (SD: 12,8 %).

Insgesamt hörten 10 Probanden, die zu der Placebo-Gruppe randomisiert waren, auf das Studienmedikament einzunehmen, und erwarben stattdessen Diflunisal außerhalb der Studie oder erhielten Diflunisal als offene Rescue-Therapie verschrieben. Sieben dieser Probanden setzten die Teilnahme an der Studie fort. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies die Ergebnisse der ITT-Population beeinflusst hat.

Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer trug eine V30M-Mutation (56,3 % in der Diflunisal-Gruppe und 53,0 % in der Placebo-Gruppe). Weltweit macht die V30M-Mutation etwa 50 % aller TTR-Mutationen aus. In nicht-endemischen Ländern wie Deutschland, Frankreich und Italien ist diese Mutation mit einem Anteil von 50 – 60 % sogar noch häufiger vertreten [27; 28]. Vor diesem Hintergrund spiegelt die Zusammensetzung der Studienpopulation die genetische Verteilung in Deutschland gut wider und gewährleistet somit eine hohe Relevanz der Studienergebnisse für den deutschen Versorgungskontext. Die wesentlichen demografischen und krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 zusammengefasst.

Tabelle 4-6: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750

| Merkmal | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|---|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Alter (Jahre) | | | |
| MW (SD) | 60,8 (11,67) | 59,6 (12,20) | 60,2 (11,91) |
| Median (Min; Max) | 64,3 (24; 76) | 63,2 (27; 75) | 63,5 (24; 76) |
| Geschlecht, n (%) | | | |
| Männlich | 43 (67,2 %) | 44 (66,7 %) | 87 (66,9 %) |
| Weiblich | 21 (32,8 %) | 22 (33,3 %) | 43 (33,1 %) |
| Abstammung, n (%) | | | |
| Asiatisch | 8 (12,5 %) | 6 (9,1 %) | 14 (10,8 %) |
| Schwarz | 1 (1,6 %) | 5 (7,6 %) | 6 (4,6 %) |
| Kaukasisch | 52 (81,3 %) | 50 (75,8 %) | 102 (78,5 %) |
| Andere | 0 (0,0 %) | 1 (1,5 %) | 1 (0,8 %) |
| Multiethnisch | 3 (4,7 %) | 4 (6,1 %) | 7 (5,4 %) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Tabelle 4-7: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750

| Merkmal | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|--|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| TTR-Status | | | |
| TTR-Mutation, n (%) | | | |
| V30M | 36 (56,3 %) | 35 (53,0 %) | 71 (54,6 %) |
| Andere | 28 (43,8 %) | 31 (47,0 %) | 59 (45,4 %) |
| Laborwerte | | | |
| Serum Albumin (g/dL) | | | |
| MW (SD) | 4,1 (0,42) | 4,1 (0,41) | 4,1 (0,41) |
| Median (Min; Max) | 4,2 (2,8; 5,3) | 4,1 (3,3; 5,1) | 4,1 (2,8; 5,3) |
| Systolischer Blutdruck beim Wechsel vom Stehen in die Rückenlage | | | |
| MW (SD) | -8,8 (17,36) | -13,2 (20,23) | -11,0 (18,91) |
| Median (Min; Max) | -7,0 (-55; 29) | -10,0 (-78; 20) | -9,0 (-78; 29) |
| Charakterisierung der Neuropathie | | | |
| ATTRv-PN-Stadium, n (%): | | | |
| 0-I | 28 (43,8 %) | 21 (31,8 %) | 49 (37,7 %) |
| II | 18 (28,1 %) | 23 (34,8 %) | 41 (31,5 %) |
| IIIA | 11 (17,2 %) | 8 (12,1 %) | 19 (14,6 %) |
| IIIB | 3 (4,7 %) | 10 (15,2 %) | 13 (10,0 %) |
| IV | 4 (6,3 %) | 4 (6,1 %) | 8 (6,2 %) |
| NIS+7 | | | |
| MW (SD) | 51,6 (42,82) | 59,0 (49,98) ^b | 55,3 (46,51) ^b |
| Median (Min; Max) | 39,3 (3,6; 181,6) | 41,3 (-4,0; 176,1) ^b | 40,9 (-4,0; 181,6) ^b |
| NIS | | | |
| MW (SD) | 39,4 (39,94) | 45,4 (46,35) | 42,5 (43,25) |
| Median (Min; Max) | 23,5 (0,0; 164,8) | 30,8 (0,0; 160,3) | 27,9 (0,0; 164,8) |
| NIS-LL | | | |
| MW (SD) | 24,9 (22,02) | 27,2 (24,48) | 26,1 (23,24) |
| Median (Min; Max) | 17,8 (0,0; 79,9) | 21,5 (0,0; 79,8) | 20,0 (0,0; 79,9) |
| KNS | | | |
| MW (SD) | 15,3 (10,82) ^c | 16,7 (13,52) | 16,0 (12,24) ^c |
| Median (Min; Max) | 15,0 (0; 48) ^c | 14,0 (0; 60) | 15,0 (0; 60) ^c |

| Merkmal | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Echokardiographie | | | |
| Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) ^d : | | | |
| MW (SD) | 64,38 (8,181) | 61,91 (9,198) | 63,16 (8,745) |
| Median (Bereich) | 66,43 (38,6; 77,6) | 64,47 (32,7; 77,2) | 64,65 (32,7; 77,6) |
| Mittlere linksventrikuläre Wanddicke (cm): | | | |
| MW (SD) | 1,17 (0,295) | 1,23 (0,312) ^e | 1,20 (0,304) ^e |
| Median (Bereich) | 1,14 (0,7; 2,0) | 1,22 (0,7; 2,2) ^e | 1,17 (0,7; 2,2) ^e |
| E-Welle/E'-Verhältnis ^f : | | | |
| MW (SD) | 12,94 (8,340) | 12,92 (7,729) | 12,93 (7,995) |
| Median (Bereich) | 11,42 (4,5; 58,6) | 9,77 (5,3; 48,0) | 10,58 (4,5; 58,6) |
| Andere Charakteristika | | | |
| mBMI (kg/m ² × g/L) ^a | | | |
| MW (SD) | 102,4 (22,63) | 101,9 (25,50) | 102,2 (24,04) |
| Median (Min; Max) | 101,4 (59,2; 158,8) | 100,8 (58,4; 155,9) | 101,1 (58,4; 158,8) |
| Lebensqualität | | | |
| SF-36 - Physische Komponente | | | |
| MW (SD) | 35,9 (11,64) | 34,8 (11,03) ^g | 35,4 (11,30) ^g |
| Median (Bereich) | 34,9 (13,4; 60,2) | 34,8 (12,4; 60,0) ^g | 34,8 (12,4; 60,2) ^g |
| SF-36 - Mentale Komponente | | | |
| MW (SD) | 46,6 (14,08) | 46,5 (11,82) ^g | 46,6 (12,94) ^g |
| Median (Bereich) | 49,2 (0,9; 70,3) | 49,0 (12,5; 65,6) ^g | 49,0 (0,9; 70,3) ^g |
| <p>a: Der mBMI berechnet sich als das Produkt aus dem BMI der Person (kg/m²) und der Serumalbuminkonzentration (g/L). Niedrigere Werte weisen auf einen schlechteren Ernährungszustand hin und korrelieren nachweislich mit der Überlebenswahrscheinlichkeit bei ATTRv-PN. Es lagen Daten für 63 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 64 Probanden in der Placebo-Gruppe (insgesamt 127 Probanden) für diesen Parameter vor.</p> <p>b: Es lagen Daten für 64 Probanden in der Placebo-Gruppe und insgesamt 128 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>c: Es lagen Daten für 63 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und insgesamt 129 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>d: Es lagen Daten für 58 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 56 Probanden in der Placebo-Gruppe (insgesamt 114 Probanden) für diesen Parameter vor.</p> <p>e: Es lagen Daten für 62 Probanden in der Placebo-Gruppe und insgesamt 126 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>f: Es lagen Daten für 51 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 53 Probanden in der Placebo-Gruppe (insgesamt 104 Probanden) für diesen Parameter vor.</p> <p>g: Es lagen Daten für 65 Probanden in der Placebo-Gruppe und insgesamt 129 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.</p> | | | |

Die wesentlichen Ergebnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit werden im Folgenden anhand aller patientenrelevanter Endpunkte zusammengefasst.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In der primären, longitudinalen Analyse zeigte die Diflunisal-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen positiven Behandlungseffekt nach 24 Monaten, mit einem statistisch signifikanten Unterschied von 18 Punkten in der Least Square (LS)-Mittelwert-Progression des NIS+7-Scores (8,2 vs. 26,3 in den jeweiligen Gruppen; $p = < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-8).

Eine Subgruppenanalyse zur Effektmodifikation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des primären Endpunkts durch demographische- und krankheitsspezifische Baselinecharakteristika.

Tabelle 4-8: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im NIS+7-Composite-Score - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750

| Endpunkt | Zeitpunkt | Diflunisal CFB (N = 64) LS-Mittelwert (95 %-KI) | Placebo CFB (N = 66) LS-Mittelwert (95 %-KI) | Differenz (Placebo vs. Diflunisal) | p-Wert |
|---|-----------|---|--|--|--------------------|
| NIS+7 Composite Score | Monat 24 | 8,2 (2,9; 13,6) | 26,3 (20,2; 32,4) | 18,0 (9,9; 26,2) | < 0,0001 |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | | |

In einer dichotomen Responder-Analyse (bei der allen Studienabbrechern und Probanden mit einer Erhöhung des NIS+7-Scores um ≥ 2 Punkte ein Behandlungsversagen zugewiesen wurde) wurden 19 (29,7 %) der Probanden in der Diflunisal-Gruppe nach 24 Monaten als erfolgreich eingestuft, verglichen mit 6 (9,4 %) der Probanden in der Placebo-Gruppe ($p = 0,007$) (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Analyse des NIS+7 Responder-Status - ITT-Population - Studie H-23750

| Kategorie | Ergebnis | Diflunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Gesamt (N = 130) n (%) | Risk Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
|---|----------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------|
| Response nach 24 Monaten | Ja | 19 (29,7) | 6 (9,4) | 25 (19,5) | 3,17 [1,35; 7,41] | 0,007 |
| | Nein | 45 (70,3) | 58 (90,6) | 103 (80,5) | | |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | | | |

Auch die sekundären Endpunkte belegten, dass Diflunisal im Vergleich zu Placebo die Progression der Polyneuropathie signifikant verlangsamte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte. Die Analyse umfasste den NIS, den NIS-LL, den KNS-Score, den mBMI sowie die physischen und mentalen Komponenten des SF-36-Fragebogens (siehe Tabelle 4-10).

Die LS-Mittelwertänderung im NIS vom Ausgangswert bis Monat 24 betrug 6,4 Punkte [95 %-Konfidenzintervall (KI), 1,6 bis 11,2 Punkte] in der Diflunisal-Gruppe und 23,2 Punkte [95 %-KI, 17,8 bis 28,5 Punkte] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen betrug 16,8 Punkte [95 %-KI, 9,6 bis 24,0]; $p < 0,0001$.

Beim NIS-LL betrug die LS-Mittelwertänderung nach 24 Monaten 3,8 Punkte [95 %-KI, 0,9 bis 6,6] in der Diflunisal-Gruppe und 12,1 Punkte [95 %-KI, 8,9 bis 15,3] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen lag bei 8,3 Punkten [95 %-KI, 4,1 bis 12,6]; $p = 0,0002$.

Der KNS-Score zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten von Diflunisal. In der primären longitudinalen Analyse wiesen Patienten, die randomisiert Diflunisal erhielten, im Vergleich zu Placebo eine signifikant geringere Progression der Polyneuropathie auf, gemessen am Kumamoto-Score. Nach 24 Monaten betrug die LS-Mittelwertänderung des KNS-Scores vom Ausgangswert 3,1 Punkte [95 %-KI, 1,1 bis 5,1] in der Diflunisal-Gruppe und 8,0 Punkte [95 %-KI, 5,8 bis 10,3] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 5,0 Punkte [95 %-KI, 1,9 bis 8,0]; $p = 0,0015$.

Im mBMI lag kein signifikanter Unterschied zwischen Diflunisal und Placebo nach 24 Monaten vor.

Um die Auswirkungen auf die Lebensqualität zu bewerten, wurde der SF-36-Fragebogen herangezogen. Die primäre longitudinale Analyse zeigte, dass die Probanden, die randomisiert Diflunisal erhielten, nach 24 Monaten statistisch signifikant verbesserte Werte in der physischen Komponente aufwiesen. Im Vergleich dazu hatten die Teilnehmer der Placebo-Gruppe keine derartigen Verbesserungen. Für die physische Komponente betrug die LS-Mittelwertänderung im SF-36 vom Ausgangswert bis Monat 24 1,2 Punkte [95 %-KI, -1,2 bis 3,7] in der Diflunisal-Gruppe und -4,9 Punkte [95 %-KI, -7,6 bis -2,1] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen betrug -6,1 Punkte [95 %-KI, -9,8 bis -2,5] $p = 0,0013$. Für die mentale Komponente lag kein signifikanter Unterschied zwischen Diflunisal und Placebo nach 24 Monaten vor.

Tabelle 4-10: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in sekundären Endpunkten - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750

| Endpunkt | Zeitpunkt | Diflunisal CFB (N = 64) LS- Mittelwert [95 %-KI] | Placebo CFB (N = 66) LS-Mittelwert [95 %-KI] | Unterschied im LS- Mittelwert (Placebo vs. Diflunisal) [95 %-KI] | p-Wert |
|--|-----------|---|--|---|---------|
| NIS | Monat 24 | 6,4 [1,6; 11,2] | 23,2 [17,8; 28,5] | 16,8 [9,6; 24,0] | <0,0001 |
| NIS-LL | Monat 24 | 3,8 [0,9; 6,6] | 12,1 [8,9; 15,3] | 8,3 [4,1; 12,6] | 0,0002 |
| KNS | Monat 24 | 3,1 [1,1; 5,1] | 8,0 [5,8; 10,3] | 5,0 [1,9; 8,0] | 0,0015 |
| mBMI ^a | Monat 24 | -33,7 [-69,3; 1,8] | -67,9 [-108,1; -27,7] | -34,1 [-87,8; 19,5] | 0,2105 |
| SF-36 Physische Komponente | Monat 24 | 1,2 [-1,2; 3,7] | -4,9 [-7,6; -2,1] | -6,1 [-9,8; -2,5] | 0,0013 |
| SF-36 Mentale Komponente | Monat 24 | 3,5 [0,4; 6,7] | -0,9 [-4,4; 2,5] | -4,5 [-9,2; 0,2] | 0,0620 |
| <p>a: Der mBMI berechnet sich als das Produkt aus dem BMI der Person (kg/m²) und der Serumalbuminkonzentration (g/L). Niedrigere Werte weisen auf einen schlechteren Ernährungszustand hin und korrelieren nachweislich mit der Überlebenswahrscheinlichkeit bei ATTRv-PN.</p> <p>Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.</p> | | | | | |

Sicherheit

Tabelle 4-11: Exposition gegenüber der Studienbehandlung - Safety-Population - Studie H-23750

| Expositionsdauer gegenüber dem Prüfpräparat (Tage) | Diflunisal (N = 64) | Placebo (N = 66) | Gesamt (N = 130) |
|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| MW | 562,3 | 456,4 | 508,6 |
| SD | 240,32 | 266,90 | 258,70 |
| Median | 721,0 | 513,5 | 639,5 |
| Min | 5 | 1 | 1 |
| Max | 829 | 787 | 829 |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) konnte das bereits bekannte günstige Sicherheitsprofil von Diflunisal bestätigt werden (siehe Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). Die Ergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst.

Insgesamt wurden 656 UE bei 110 von 130 Patienten (84,6 %) berichtet, wobei 56 von 64 Patienten (87,5 %) in der Diflunisal-Gruppe und 54 von 66 Patienten (81,8 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Von diesen wurden 652 UE nach Beginn der Studienmedikation als behandlungsbedingt eingestuft (TEAE).

Die Mehrheit der UE war mild oder moderat. Milde UE wurden insgesamt bei 90 Patienten berichtet, wobei 47 Patienten (73,4 %) in der Diflunisal-Gruppe und 43 Patienten (65,2 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Moderate UE wurden insgesamt bei 83 Patienten berichtet, wobei 43 Patienten (67,2 %) in der Diflunisal-Gruppe und 40 Patienten (66,6 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Insgesamt wurden 54 schwere Ereignisse bei 28 Patienten (21,5 %) berichtet, wobei 14 Patienten (21,9 %) in der Diflunisal-Gruppe und 14 Patienten (21,2 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Darüber hinaus wurden 15 lebensbedrohliche Ereignisse bei 12 Patienten (9,2 %) registriert, davon 5 Patienten (7,8 %) in der Diflunisal-Gruppe und 7 Patienten (10,6 %) in der Placebo-Gruppe.

Behandlungsbedingte UE, die als „medikamentenbedingt“ (d. h. möglicherweise, wahrscheinlich oder vermutlich im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend) eingestuft wurden, wurden bei 54 Patienten (41,5 %) berichtet, darunter 29 Patienten (45,3 %) in der Diflunisal-Gruppe und 25 Patienten (37,9 %) in der Placebo-Gruppe.

Behandlungsbedingte UE, die zu einem Studienabbruch führten, wurden bei 23 Patienten (17,7 %) berichtet, wobei 14 Patienten (21,9 %) in der Diflunisal-Gruppe und 9 Patienten (13,6 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Bei 14 Patienten (10,8 %) wurden behandlungsbedingte UE, die zu einem Studienabbruch führten als medikamentenbedingt eingestuft, darunter 8 Patienten (12,5 %) in der Diflunisal-Gruppe und 6 Patienten (9,1 %) in der Placebo-Gruppe.

Schwerwiegende TEAE traten bei 45 Patienten (34,6 %) auf, darunter 21 Patienten (32,8 %) in der Diflunisal-Gruppe und 24 Patienten (36,4 %) in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten schwerwiegenden UE (SUE) in der Diflunisal-Gruppe betrafen die Systemorganklassen (SOC) Herzerkrankungen (12,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (12,5 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (9,4 %) sowie Magen-Darm-Erkrankungen (7,8 %). Die meisten schwerwiegenden behandlungsbedingten TEAE wurden als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend bewertet. Allerdings wurden 14 Ereignisse als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend eingestuft. Diese umfassten 4 Ereignisse von kongestiver Herzinsuffizienz (2 in der Diflunisal-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe), 3 Ereignisse von Erbrechen (1 in der Diflunisal-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe), 2 Ereignisse von Übelkeit (1 in der Diflunisal-Gruppe und 1 in der Placebo-Gruppe) sowie jeweils ein Ereignis von Harnwegsinfektion (Placebo), Hämaturie (Placebo), oberer gastrointestinaler Blutung (Diflunisal), Nierenversagen (Placebo) und postoperativer Blutung (Diflunisal).

Insgesamt wurden sieben Todesfälle während der Studie registriert, davon vier in der Diflunisal-Gruppe und drei in der Placebo-Gruppe. Keiner der Todesfälle wurde als medikamentenbedingt eingestuft. Sechs der gemeldeten Todesfälle ereigneten sich, nachdem die Probanden die Studienmedikation abgesetzt hatten. Die tödlichen Ereignisse wurden nach SOC und Preferred Term (PT) in Tabelle 4-14 zusammengefasst. Die häufigsten SOC waren „Herzerkrankungen“ (3 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 2 Probanden in der Placebo-Gruppe) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (jeweils 1 Proband in beiden Gruppen).

Zusätzlich wurde ein Todesfall bei einem Probanden aus der Placebo-Gruppe 2 Monate nach Studienabbruch aufgrund einer Lebertransplantation festgestellt. Dieser Todesfall, der durch postoperative Komplikationen verursacht wurde, wurde nicht als SUE innerhalb der Studie gemeldet, da der Proband nicht mehr im Rahmen der Studie überwacht wurde.

Tabelle 4-12: Übersicht über unerwünschte Ereignisse - Safety-Population - Studie H-23750

| Kategorie | Diflunisal (N = 64) n (%) [Gesamt UE] | Placebo (N = 66) n (%) [Gesamt UE] | Gesamt (N = 130) n (%) [Gesamt UE] |
|---|---|--|--|
| UE | 56 (87,5) [353] | 54 (81,8) [303] | 110 (84,6) [656] |
| Mild | 47 (73,4) [190] | 43 (65,2) [146] | 90 (69,2) [336] |
| Moderat | 43 (67,2) [126] | 40 (60,6) [118] | 83 (63,8) [244] |
| Schwerwiegend | 14 (21,9) [26] | 14 (21,2) [28] | 28 (21,5) [54] |
| Lebensbedrohlich | 5 (7,8) [7] | 7 (10,6) [8] | 12 (9,2) [15] |
| Fatal | 4 (6,3) [4] | 3 (4,5) [3] | 7 (5,4) [7] |
| TEAE | 56 (87,5) [349] | 54 (81,8) [303] | 110 (84,6) [652] |
| Mit Medikament assoziierte TEAE | 29 (45,3) [59] | 25 (37,9) [61] | 54 (41,5) [120] |
| Zum Abbruch führende TEAE | 14 (21,9) [32] | 9 (13,6) [14] | 23 (17,7) [46] |
| Mit Medikament assoziierte TEAE, die zum Abbruch führten | 8 (12,5) [11] | 6 (9,1) [9] | 14 (10,8) [20] |
| Schwerwiegende TEAE | 21 (32,8) [65] | 24 (36,4) [59] | 45 (34,6) [124] |
| Fatale TEAE | 4 (6,3) [4] | 3 (4,5) [3] | 7 (5,4) [7] |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Tabelle 4-13: Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE nach SOC und PT (bei > 5 % der Probanden) - Safety-Population - Studie H-23750

| SOC PT | Diflunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Total (N = 130) n (%) |
|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Alle TEAE | 56 (87,5) | 54 (81,8) | 110 (84,6) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 25 (39,1) | 27 (40,9) | 52 (40,0) |
| Harnwegsinfektion | 8 (12,5) | 14 (21,2) | 22 (16,9) |
| Influenza | 5 (7,8) | 2 (3,0) | 7 (5,4) |
| Virale Gastroenteritis | 2 (3,1) | 4 (6,1) | 6 (4,6) |
| Sinusitis | 4 (6,3) | 2 (3) | 6 (4,6) |
| Magen-Darm-Erkrankungen | 23 (35,9) | 25 (37,9) | 48 (36,9) |
| Übelkeit | 10 (15,6) | 13 (19,7) | 23 (17,7) |
| Erbrechen | 9 (14,1) | 9 (13,6) | 18 (13,8) |
| Durchfall | 5 (7,8) | 7 (10,6) | 12 (9,2) |
| Oberbauchschmerzen | 2 (3,1) | 6 (9,1) | 8 (6,2) |
| Dyspepsie | 7 (10,9) | 1 (1,5) | 8 (6,2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 23 (35,9) | 20 (30,3) | 43 (33,1) |
| Kopfschmerzen | 6 (9,4) | 6 (9,1) | 12 (9,2) |
| Synkope | 6 (9,4) | 4 (6,1) | 10 (7,7) |
| Karpaltunnelsyndrom | 4 (6,3) | 3 (4,5) | 7 (5,4) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 19 (29,7) | 8 (12,1) | 27 (20,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 19 (29,7) | 7 (10,6) | 26 (20,0) |
| Ödem peripher | 5 (7,8) | 3 (4,5) | 8 (6,2) |
| Brustkorbschmerz | 4 (6,3) | 0 (0) | 4 (3,1) |
| Ermüdung | 4 (6,3) | 0 (0) | 4 (3,1) |
| Herzerkrankungen | 15 (23,4) | 9 (13,6) | 24 (18,5) |
| Herzinsuffizienz | 4 (6,3) | 0 (0) | 4 (3,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 12 (18,8) | 11 (16,7) | 23 (17,7) |
| Husten | 6 (9,4) | 6 (9,1) | 12 (9,2) |

| SOC PT | Diflunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Total (N = 130) n (%) |
|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 13 (20,3) | 9 (13,6) | 22 (16,9) |
| Sturz | 4 (6,3) | 5 (7,6) | 9 (6,9) |
| Untersuchungen | 11 (17,2) | 11 (16,7) | 22 (16,9) |
| Fäkal- und okkultes Blut positiv | 6 (9,4) | 5 (7,6) | 11 (8,5) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 10 (15,6) | 12 (18,2) | 22 (16,9) |
| Nierenversagen | 4 (6,3) | 2 (3,0) | 6 (4,6) |
| Gefäßerkrankungen | 11 (17,2) | 7 (10,6) | 18 (13,8) |
| Hypertonie | 7 (10,9) | 2 (3,0) | 9 (6,9) |
| Augenerkrankungen | 7 (10,9) | 9 (13,6) | 16 (12,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 4 (6,3) | 9 (13,6) | 13 (10,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 5 (7,8) | 7 (10,6) | 12 (9,2) |
| Depression | 3 (4,7) | 5 (7,6) | 8 (6,2) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 6 (9,4) | 6 (9,1) | 12 (9,2) |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe | 5 (7,8) | 3 (4,5) | 8 (6,2) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der TEAE welche zum Tod geführt haben nach SOC und PT - Safety Population - Studie H-23750

| Nebenwirkungen | Diflunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Total (N = 130) n (%) |
|---|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Alle TEAE | 4 (6,3) | 3 (4,5) | 7 (5,4) |
| Herzerkrankungen | 3 (4,7) | 2 (3,0) | 5 (3,8) |
| Herz- und Atemstillstand | 2 (3,1) | 2 (3,0) | 4 (3,1) |
| Herzinsuffizienz | 1 (1,6) | 0 | 1 (0,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (1,6) | 1 (1,5) | 2 (1,5) |
| Tod | 1 (1,6) | 0 | 1 (0,8) |
| Plötzlicher Tod | 0 | 1 (1,5) | 1 (0,8) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Die pivotalen Ergebnisse der Studie zu Diflunisal stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der ATTRv-PN dar. Es handelt sich um die erste multizentrische klinische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Diflunisal über einen Zeitraum von 24 Monaten bei Patienten mit ATTRv-PN untersucht. Die Studienergebnisse bestätigen, dass Diflunisal die Progression der neurologischen Beeinträchtigung signifikant verlangsamt, gemessen anhand des NIS+7 und des KNS-Score, und dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Placebo erhält. Die gemessene Fortschreitung der PN in der Diflunisal-Gruppe, mit einem NIS-Wert von 4,1, liegt deutlich unter der jährlichen Fortschreitung von 14,3, die in einer retrospektiven multizentrischen Studie von Adams *et al.* (2015) berichtet wurde [29]. Die Sicherheitsdaten zeigen, dass Diflunisal gut verträglich ist und keine neuen Sicherheitshinweise aufgetreten sind. Die meisten UE waren mild bis moderat, und SUE traten in ähnlicher Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen auf. Die häufigsten UE betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Die Anzahl der Todesfälle war zwischen den Gruppen vergleichbar (4 in der Diflunisal-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe), und keiner der Todesfälle wurde als medikamentenbedingt eingestuft.

Zusätzlich zu den positiven Effekten auf die Progression der Polyneuropathie und die Lebensqualität bietet Diflunisal eine gut dokumentierte Sicherheitshistorie aus jahrzehntelanger klinischer Anwendung in anderen Indikationen. Die Studienergebnisse unterstreichen das Potenzial von Diflunisal als effektive und sichere Behandlungsoption für Patienten mit ATTRv-PN, insbesondere in Hinblick auf die Stabilisierung von TTR-Tetrameren, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielen.

In der Gesamtschau zeigen sich für Diflunisal eine langanhaltende Wirksamkeit, positive Effekte auf die Lebensqualität und ein günstiges Sicherheitsprofil. Diese Ergebnisse tragen

wesentlich zur Schließung einer therapeutischen Lücke bei und bieten Patienten mit ATTRv-PN eine unkomplizierte Behandlungsoption, die die Krankheitsprogression verlangsamt und die Lebensqualität verbessert. Diese Ansicht wird auch von der EMA im EPAR geteilt und hervorgehoben, dass die Leitlinien der International Society of Amyloidosis, das Evidenzniveau von Diflunisal gleichwertig mit der Evidenz anderer derzeit verfügbarer pharmakologischer Therapien der ATTRv-PN bewertet [30; 31].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund fehlender klinischer Studien, die für einen direkten Vergleich von Diflunisal gegenüber der zVT geeignet sind, ist für Diflunisal ein Zusatznutzen gegenüber der zVT in der vorliegenden Indikation nicht belegbar.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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.

Diffunisal ist angezeigt bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN („ATTROGY® wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet“).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Diffunisal gegenüber der jeweiligen zVT in der genannten Indikation. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign) werden in den Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung in Abschnitt 4.2.2 spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Um die angegebene Fragestellung zu klären, wurden für die systematische Auswahl der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte sowie das Studiendesign, die Studiendauer und den Studienstatus angewendet:

Tabelle 4-15: Ein- und Ausschlusskriterien

| Kriterium | | Einschluss | Ausschluss | Begründung |
|-----------|----------------------------|---|--|---|
| 1 | Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit ATTRv-PN | Abweichende Patientenpopulation | Zugelassene Patientenpopulation gemäß Anwendungsgebiet |
| 2 | Intervention | Diflunisal gemäß Fachinformation | Abweichende Intervention | Die Behandlung mit Diflunisal muss gemäß Fachinformation erfolgen |
| 3 | Vergleichstherapie | Vutrisiran | Abweichende Vergleichstherapie (z. B. Placebo) | Aktuell vom G-BA als ZVT bestimmte Wirkstoffe [2] |
| 4 | Endpunkte | Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit | Kein patientenrelevanter Endpunkt | Kriterien der AM-NutzenV und des IQWiG Methodenpapiers |

| Kriterium | | Einschluss | Ausschluss | Begründung |
|---|-----------------|---|--|---|
| 5 | Studiendesign | RCT | Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis Reduktionsstudien, nichtinterventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen | Studiendesign mit der größten Ergebnissicherheit |
| 6 | Studiendauer | ≥ 24 Wochen | < 24 Wochen | Für chronische Erkrankungen sollte das Studiendesign mindestens 24 Wochen umfassen |
| 7 | Studienstatus | Abgeschlossene Studien oder fortlaufende Studien mit verfügbaren Ergebnissen | Nicht abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse | Verfügbarkeit ausreichender Informationen zu Studiendesign und Studienergebnissen zur Bewertung der Studien |
| 8 | Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) | |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | |

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.

Am 25.08.2025 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, Embase® und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Die Recherche orientierte sich an der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung sowie den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie entwickelt, die in Anhang 4-A dokumentiert ist.

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.

Am 25.08.2025 wurde eine Suche in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken CT im EUCTR und dem Clinical Trials Information System (CTIS) der European Medicines Agency (EMA) durchgeführt. Basierend auf dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Arbeitspapier (IQWiG-Bericht Nr. 1742) wurde auf eine Recherche im Suchportal der World Health Organization (WHO) verzichtet [32]. Über das Suchportal (Clinical data) der EMA und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wird nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu bereits identifizierten Studien gesucht werden, wenn Studien bei der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken relevante Studien identifiziert werden, ohne Dokumentation der Suchstrategien. Die Dokumentation der individuellen Suchstrategien für CT, EUCTR und CTIS ist in Anhang 4-B zu finden.

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 -ergebnissen¹. 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.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 25.08.2025 wurde auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit Diflunisal gesucht, ohne Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, Embase® und der Cochrane-Datenbank wurden zunächst mit der Literaturverwaltungssoftware EndNote zusammengeführt. Anschließend erfolgte eine automatische Überprüfung auf Duplikate, und die verbleibenden Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien zunächst hinsichtlich ihrer allgemeinen Eignung (Titel- und Abstract-Screening) von zwei unabhängigen Personen bewertet. Die im vorherigen Schritt als geeignet bewerteten Publikationen wurden danach im Volltext für die Bewertung der Studienergebnisse ein- oder ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden bewertenden Personen wurden im Austausch geklärt.

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.

Es konnten keine relevanten RCT zu Diflunisal im Vergleich zur jeweiligen zVT im Anwendungsgebiet für die vorliegende frühe Nutzenbewertung identifiziert werden.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND⁻³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Nicht zutreffend.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

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.*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

- *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.*

Nicht zutreffend.

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 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|---------------------|
| H-23750 (IND 68092) Berk <i>et. al.</i> | ja | ja | abgeschlossen | 24 Monate | Diflunisal, Placebo |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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.

Die Information hat den Stand vom 25.08.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| H-23750 (IND 68092) Berk <i>et. al.</i> | A3 - Vergleichstherapie |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

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

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

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

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

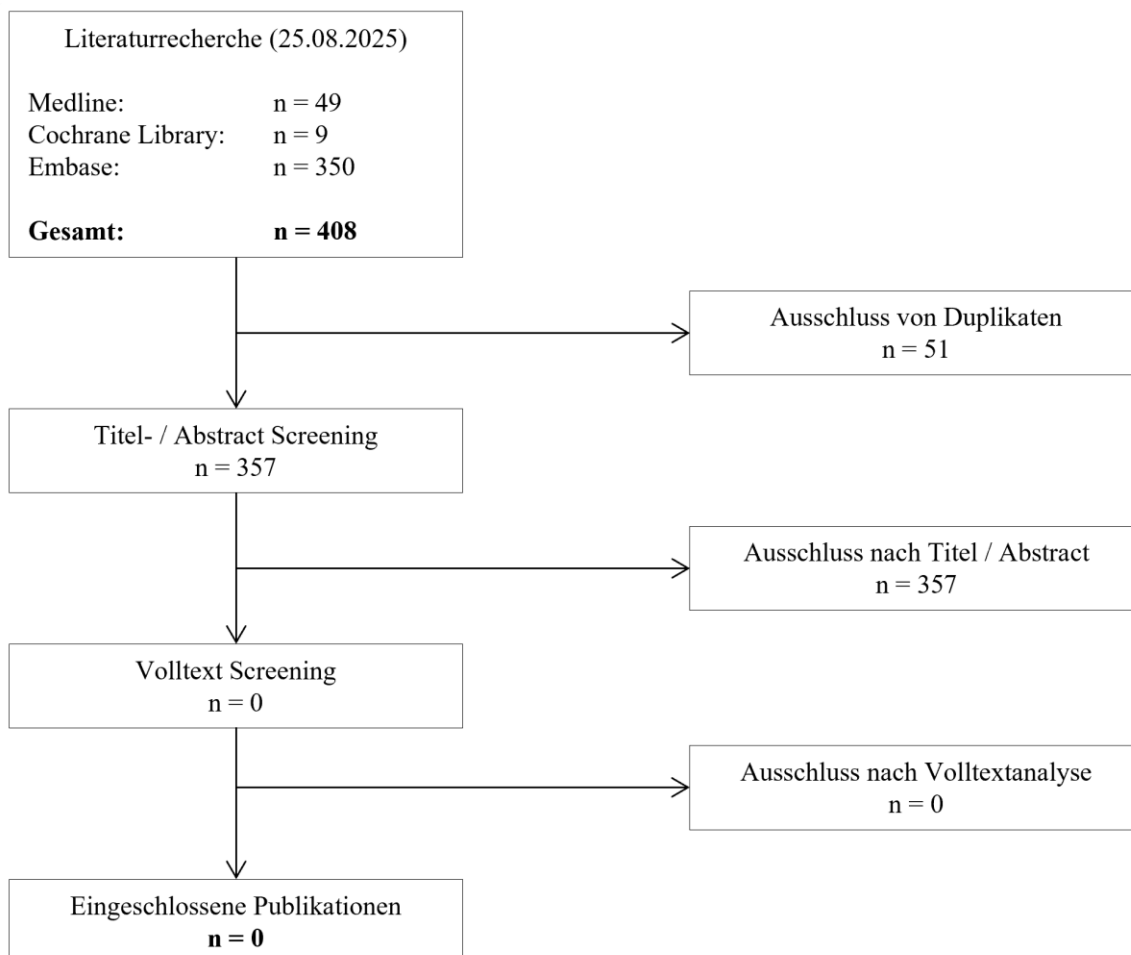


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden insgesamt 408 Publikationen identifiziert von denen 51 als Duplikat ausgeschlossen wurden und 357 im Titel- und Abstract-Screening bewertet wurden. Es konnte keine

Publikation mit einem Vergleich zwischen Diflunisal und der zVT, bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN, identifiziert werden.

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 4-16) 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 4-18: 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) |
|---|---|---|---|--|
| Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden. | | | | |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 25.08.2025.

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 4-16) 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 4-19: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden. | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 25.08.2025.

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 4-20: 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) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden. | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.5 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------|--|--|--|---|-----------------------------------|---|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|-------------------|------------|------------|---|
| Nicht zutreffend. | | | |

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) | Geschlecht w/m (%) | ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig |
|-------------------|---|------------------|-----------------------|--|
| Nicht zutreffend. | | | | |

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz | Verdeckung der Gruppeneinteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------------|---|-------------------------------------|-------------|-------------------------|--|----------------------------|--|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> - RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---------------------|
| | Nicht zutreffend. |

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|-------------------|--|
| Nicht zutreffend. | |

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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.

Tabelle 4-29 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo- difikator-a> | <Effektmo- difikator-b> | <Effektmo- difikator-c> | <Effektmo- difikator-d> |
|---|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-30 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 4-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo- difikator-a> | <Effektmo- difikator- b> | <Effektmo- difikator-c> | <Effektmo- difikator- d> |
|--------------------|-------|------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 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).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-32: 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> |
|-------------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. | |

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 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 |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-35: 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) |
|-------------------|--|
| Nicht zutreffend. | |

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-36: 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 | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

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 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. | |

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 4-39: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|-------------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren

Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

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 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Diflunisal bei Erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN im Vergleich zur zVT Vutrisiran, konnten im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche weder für einen direkten noch für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignete Studien identifiziert werden. Daher entfällt eine Ableitung des Zusatznutzen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Fragestellung

Diffunisal wurde am 17.07.2025 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der ATTRv bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2 zugelassen („ATTROGY® wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hATTR-Amyloidose angewendet“). Das vorliegende Dossier behandelt daher die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Diffunisal bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN im Vergleich zur zVT Vutrisiran.

Datenquellen

Im Rahmen einer systematischen Informationsbeschaffung konnten keine Studien identifiziert werden, die zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet sind (Tabelle 4-1). Die systematische Recherche umfasste die Suche nach prospektiv, direkt vergleichenden interventionellen Studien mit Diffunisal und der zVT.

Grundlage der Zulassung war die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie H-23750 (IND 68092, Berk *et. al.*, CT: NCT00294671, EUCTR: 2006-001066-16), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Diffunisal bei Patienten mit ATTRv-PN untersuchte. Ziel der Studie war es, die Progression der Polyneuropathie zu verlangsamen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten [1].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Suche nach prospektiv, direkt vergleichenden interventionellen Studien mit Diflunisal und der zVT erfolgte nach vorab festgelegten Kriterien in Bezug auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, patientenrelevanten Endpunkten, Studiendesign inkl. Studiendauer, sowie Studienstatus und Publikationstyp. Die konkreten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-42: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Kriterium | | Einschluss | Ausschluss | Begründung |
|-----------|----------------------------|---|---|--|
| 1 | Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit ATTRv-PN | Abweichende Patientenpopulation | Zugelassene Patientenpopulation gemäß Anwendungsgebiet |
| 2 | Intervention | Diflunisal gemäß Fachinformation | Abweichende Intervention | Die Behandlung mit Diflunisal muss gemäß Fachinformation erfolgen |
| 3 | Vergleichstherapie | Vutrisiran | Abweichende Vergleichstherapie (z. B. Placebo) | Aktuell vom G-BA als zVT bestimmter Wirkstoff [2] |
| 4 | Endpunkte | Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit | Kein patientenrelevanter Endpunkt | Kriterien der AM-NutzenV und des IQWiG Methodenpapiers |
| 5 | Studiendesign | RCT | Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis Reduktionsstudien, nichtinterventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen | Studiendesign mit der größten Ergebnissicherheit |
| 6 | Studiendauer | ≥ 24 Wochen | < 24 Wochen | Für chronische Erkrankungen sollte das Studiendesign mindestens 24 Wochen umfassen |

| Kriterium | | Einschluss | Ausschluss | Begründung |
|---|-----------------|---|--|---|
| 7 | Studienstatus | Abgeschlossene Studien oder fortlaufende Studien mit verfügbaren Ergebnissen | Nicht abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse | Verfügbarkeit ausreichender Informationen zu Studiendesign und Studienergebnissen zur Bewertung der Studien |
| 8 | Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) | |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | |

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten klinischen Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Diflunisal im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Es lagen keine direkt vergleichenden Studien mit der zVT vor. Eine Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation sowie eine belastbare Beurteilung der Aussagekraft der vorliegenden Nachweise sind daher nach Maßgabe des G-BA nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen keine klinisch komparativen Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Diflunisal gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen ist auf Grundlage der verfügbaren klinischen Evidenz gemäß den Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung nicht belegbar [3]. Es soll daher an dieser Stelle auf den medizinischen Nutzen von Diflunisal bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN eingegangen werden.

Obwohl die Behandlung der ATTRv insbesondere durch moderne Therapieansätze in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt hat, bleiben die derzeit verfügbaren Optionen weiterhin mit wesentlichen Einschränkungen verbunden. RNA-basierte Therapeutika wie Inotersen und Patisiran sind mit einem relevanten Risiko schwerer Nebenwirkungen assoziiert, wodurch ihr Einsatz bei bestimmten Patientengruppen limitiert sein kann. Auch Tafamidis, das wie Diflunisal zur Klasse der TTR-Stabilisatoren gehört, weist erhebliche Nachteile auf: Es ist grundsätzlich nur für frühe Krankheitsstadien zugelassen, und die Datenlage zur Wirksamkeit bei fortgeschrittenen Stadien sowie bei bestimmten Mutationen ist unzureichend [4].

Gleichzeitig stellen Vutrisiran und Inotersen als neuere RNA-gerichtete Medikamente die teuersten Behandlungsalternativen dar, was insbesondere aus Sicht der Versorgungsökonomie und Zugänglichkeit relevant ist. Insgesamt stellt Diflunisal daher eine bedeutsame Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer ATTRv-PN dar.

Zulassungsstudie H-23750

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie H-23750 (IND 68092, Berk *et. al.*, NCT00294671, EUCTR: 2006-001066-16) untersuchte die klinische Wirksamkeit, Sicherheit sowie den Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Diflunisal bei Patienten mit ATTRv-PN [5-9].

Insgesamt wurden 130 Patienten mit bestätigter ATTRv-PN an 8 Studienzentren in 5 Ländern (USA, Italien, Japan, Schweden und Großbritannien) rekrutiert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Diflunisal (250 mg zweimal täglich) oder ein entsprechendes Placebo über einen Zeitraum von 2 Jahren. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach ATTR-Genotyp (V30M vs. non-V30M) und Studienzentrum.

Die Studie bestand aus 3 Phasen: Screening/Pre-Entry, Einschluss/Randomisierung und Behandlung. Eingeschlossen wurden Patienten mit neurologischen Defiziten, jedoch nicht im Endstadium der Erkrankung. Alle Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie die Gründe für den Ausschluss bereits eingeschlossener Teilnehmer von der weiteren Behandlung oder Bewertung sind in Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 aufgeführt.

Tabelle 4-43: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750

| Einschlusskriterien |
|---|
| 6. Biopsiebestätigte Amyloidablagerung |
| 7. Genotypisierung der TTR-Variante |
| 8. Anzeichen einer peripheren oder autonomen Neuropathie, klinisch nachweisbar durch einen Neurologen, und ein ECOG-Performance-Status < 3 (d. h. die Patienten verbrachten mehr als 50 % ihrer Wachzeit außerhalb von Bett oder Stuhl) |
| 9. Alter zwischen ≥ 18 und ≤ 75 Jahren |
| 10. Negativer β -hCG-Test und Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Frauen im gebärfähigen Alter |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. |

Tabelle 4-44: Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie H-23750

| Ausschlusskriterien |
|--|
| 12. Gleichzeitige Einnahme von nicht-studienbezogenen NSAR, außer niedrig dosierter Acetylsalicylsäure |
| 13. Andere Ursachen für sensomotorische Polyneuropathie: <ul style="list-style-type: none"> a. Vitamin-B12-Mangel b. HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie c. Diabetes mellitus (Hämoglobin A1C > 6,2 %) d. Chronischer Alkoholismus (> 6 Unzen hochprozentiger Alkohol täglich über ≥ 10 Jahre) |
| 14. Komorbiditäten mit einer voraussichtlichen Überlebenszeit von < 2 Jahren oder geplante Lebertransplantation in < 1 Jahr |
| 15. Lebertransplantation |
| 16. Neuropathische Erkrankung im Endstadium (ECOG-Performance-Status > 3, parenterale Ernährung, Dekubitus) |
| 17. NYHA-Klasse IV (Symptome in Ruhe und bei minimaler Anstrengung) |
| 18. Schwangerschaft oder fehlende Bereitschaft zur Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter |
| 19. Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 mL/min, berechnet aus Serumkreatinin: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / \text{Serumkreatinin} \times 72$) |
| 20. Aktive oder kürzlich aufgetretene nicht-hämorrhoidale gastrointestinale Blutungen (innerhalb der letzten 18 Monate) |
| 21. Aktuelle Antikoagulationstherapie, nicht-studienbezogene NSAR- oder Aspirin-Einnahme |
| 22. AST, ALT oder Gesamtbilirubin > 3-fach über der oberen Normgrenze |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. |

Tabelle 4-45: Ausschluss von eingeschlossenen Studienteilnehmern von der weiteren Behandlung oder Bewertung für die Zulassungsstudie H-23750

| Ausschluss von Studienteilnehmern aus der Behandlung oder Bewertung | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Zeigte Unverträglichkeit gegenüber dem Studienmedikament (Ereignisse, die nach Meinung der Studienprüfer durch oder möglicherweise durch Diflunisal verschärft wurden): <ul style="list-style-type: none"> ○ Gastrointestinale Blutungen ○ Rückgang des Hämatokrits um ≥ 5 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert auf einen Wert unterhalb des unteren Normwerts ○ Hämolytische Anämie ○ Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie (< 90.000 pro μL) ○ Erhöhung von ALT oder AST auf mehr als das 5-Fache des oberen Normwerts (ULN) ○ Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 mL/min) - nicht erklärbar durch andere Medikamente, Infektionen oder kritische Erkrankungen ○ Überempfindlichkeitsreaktionen | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Lebertransplantation in < 30 Tagen |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Rückzug des Probanden |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | |

Nach Abschluss der 24-monatigen Behandlungsphase wurden die Patienten gemäß den Studienprotokollen nachbeobachtet, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung zu bewerten. Hierzu diente die offene Langzeitextensionsstudie DFNS01 [10].

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung, ob Diflunisal die Progression der peripheren und autonomen Neuropathie bei Patienten mit ATTRv-PN hemmen kann. Die Progression der Polyneuropathie wurde dabei als primärer Endpunkt anhand des NIS+7 bewertet. Die Patienten wurden während der Behandlungsphase regelmäßig untersucht, und die NIS+7-Werte werden als Veränderung zu Baseline zum Monat 24 dargestellt.

Sekundäre Endpunkte umfassten den KNS-Score, den NIS-LL, den mBMI sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36. Diese sekundären Endpunkte wurden ebenfalls über den gesamten 24-monatigen Beobachtungszeitraum analysiert.

Der NIS, NIS+7 oder modifizierte NIS+7 wurden in klinischen Studien zur diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie, zur Neuropathie bei monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz, zur chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyradikulopathie und zur ATTRv-PN verwendet [11-19]. NIS LL, NIS+7 und mNIS+7 sind Derivate des NIS mit unterschiedlichen, für ATTRv-PN spezifischen Bewertungssystemen.

Der NIS summiert Bewertungen aus der klinischen neurologischen Untersuchung zu 3 Hauptbereichen:

- Muskelschwäche
- Reflexverlust
- Sensibilitätsstörungen

Die Untersuchung umfasst insgesamt 37 beidseitig bewertete Items an Kopf (Hirnnerven), Armen und Beinen. Die Einzelergebnisse werden anhand festgelegter Skalenzahlen (z. B. für Muskelschwäche von 0, normal, bis 4, komplette Paralyse) zusammengezählt, sodass ein Gesamtscore entsteht - höhere Werte stehen für einen stärkeren Funktionsverlust [20; 21].

Beim NIS-LL hingegen wird lediglich die neurologische Einschränkung der unteren Extremitäten erfasst [20].

Der NIS+7 erweitert den NIS um sieben zusätzliche Tests, die vor allem Sensibilität, Reflexe und neurophysiologische Parameter erfassen. Insbesondere wurden bei NIS+7 Messungen der Nervenleitung, Vibrationswahrnehmungsschwelle und Herzfrequenz bei tiefer Atmung ergänzt. Ziel ist es, den neurologischen Funktionszustand der Patienten umfassender zu bewerten und Veränderungen über die Behandlungsdauer longitudinal abzubilden. Durch die Erfassung von Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen können, ermöglicht der NIS+7 somit eine differenzierte Beurteilung der Krankheitsprogression und der Behandlungseffekte. Zum Zeitpunkt der Studie war das NIS+7-Komposit-Scoring als neuropathisches Maß in longitudinalen Studien zur diabetischen Polyneuropathie validiert, einer Erkrankung, die den klinischen und histologischen Manifestationen der ATTRv-PN entspricht [12; 20; 22].

Die KNS wurde entwickelt, um das breite Spektrum klinischer Manifestationen der ATTRv abzubilden. Der Score erfasst motorische Schwäche, autonome Dysfunktion sowie gastrointestinale und kardiale Manifestationen. Die Skala reicht von 0 bis 96 Punkten, wobei höhere Werte schwerere neurologische Beeinträchtigungen anzeigen [23].

Um mögliche gastrointestinale Störungen und eine gestörte Nahrungs- und Nährstoffaufnahme zu untersuchen, wird empfohlen, den mBMI zu überwachen. Der mBMI wird berechnet, indem der BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m²]) mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/L] multipliziert wird. Diese Methode kompensiert die erhöhte Flüssigkeitsretention, die bei Patienten mit ATTRv häufig auftritt und den BMI verfälschen kann. Der mBMI hingegen spiegelt den Ernährungszustand und die Auszehrung der Patienten genauer wider [24; 25].

Der SF-36 ist ein 36-Item-Patientenfragebogen und erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität in acht Bereichen: körperliche Funktionsfähigkeit, Einschränkungen in der Rolle durch körperliche Gesundheit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, Einschränkungen in der Rolle durch emotionale Probleme und psychische Gesundheit. Jede Dimension wird separat bewertet. Zusätzlich können die

Ergebnisse zu zwei Summenskalen zusammengefasst werden, der physischen und der psychischen Komponente (Physical und Mental Component Summary). Die Skalen reichen jeweils von 0 bis 100 Punkten, wobei niedrigere Werte einen schlechteren Gesundheitszustand anzeigen [26].

Die primären und sekundäre Studienendpunkte wurden nach 12 Monaten (Monat 12, Tag 0 bis Tag 365) und nach 24 Monaten (Monat 24, Tag 366 bis Tag 730) erhoben. Dargestellt werden in dieser Zusammenfassung für alle Endpunkte die relevanten 24-Monatswerte Werte zum Studienende. Dabei wurden die Studienendpunkte sowohl für alle Patienten der Studie als auch, sofern verfügbar, separat nach den jeweiligen Behandlungsgruppen (Diflunisal vs. Placebo) dargestellt. Alle Auswertungen basierten auf der ITT-Population, die definiert war als die Anzahl der eingeschlossenen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Anzahl der Patienten, welche randomisiert und jene die eine Dosis der Studienmedikation erhielten, war identisch (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der Analysepopulationen - Studie H-23750

| Kategorie | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|---|----------------------|-------------------|-------------------|
| Eingeschlossene Patienten | 64 (100 %) | 66 (100 %) | 130 (100 %) |
| ITT-Population | 64 (100 %) | 66 (100 %) | 130 (100 %) |
| Safety-Population | 64 (100 %) | 66 (100 %) | 130 (100 %) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Von den 140 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten insgesamt 130 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Von diesen schlossen 63 Patienten (48,5 %) den gesamten Behandlungszeitraum der Studie ab, der sich über 24 Monate erstreckte. Die verbleibenden 67 Patienten (51,5 %) brachen die Studie vorzeitig ab, darunter 27 (42,2 %) aus dem Diflunisal Behandlungsarm und 40 (60,6 %) aus dem Placebo Behandlungsarm. Krankheitsprogression (11 Personen [17,2 %] in der Diflunisal-Gruppe und 23 Personen [34,8 %] in der Placebo-Gruppe) sowie orthotrope Lebertransplantation (7 [10,9 %] Diflunisal und 9 [13,6 %] Placebo) waren die Hauptgründe für den Studienabbruch.

Von den 130 eingeschlossenen Probanden benötigten insgesamt 40 Probanden (30,8 %) Unterstützung beim Gehen (PND IIIA, IIIB oder IV); davon waren 4 Probanden in jeder Behandlungsgruppe auf einen Rollstuhl angewiesen (Stufe IV). Keiner der Probanden war bettlägerig. Die durchschnittliche Behandlungsadhärenz lag in beiden Behandlungsgruppen während der ersten 6 Monate der Studie über 90 %. Zwischen den Monaten 6 und 12 fiel die durchschnittliche Adhärenz auf 87,3 % (SD: 13,8 %) in der Diflunisal-Gruppe und 90,7 % (SD: 7,8 %) in der Placebo-Gruppe. Im zweiten Jahr der Studie betrug die durchschnittliche Adhärenz in der Diflunisal-Gruppe 86,2 % (SD: 15,2 %) und in der Placebo-Gruppe 84,8 % (SD: 12,8 %).

Insgesamt hörten 10 Probanden, die zu der Placebo-Gruppe randomisiert waren, auf das Studienmedikament einzunehmen, und erwarben stattdessen Diflunisal außerhalb der Studie

oder erhielten Diflunisal als offene Rescue-Therapie verschrieben. Sieben dieser Probanden setzten die Teilnahme an der Studie fort. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies die Ergebnisse der ITT-Population beeinflusst hat.

Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer trug eine V30M-Mutation (56,3 % in der Diflunisal-Gruppe und 53,0 % in der Placebo-Gruppe). Weltweit macht die V30M-Mutation etwa 50 % aller TTR-Mutationen aus. In nicht-endemischen Ländern wie Deutschland, Frankreich und Italien ist diese Mutation mit einem Anteil von 50 – 60 % sogar noch häufiger vertreten [27; 28]. Vor diesem Hintergrund spiegelt die Zusammensetzung der Studienpopulation die genetische Verteilung in Deutschland gut wider und gewährleistet somit eine hohe Relevanz der Studienergebnisse für den deutschen Versorgungskontext. Die wesentlichen demografischen und krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 zusammengefasst.

Tabelle 4-47: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750

| Merkmal | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|---|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Alter (Jahre) | | | |
| MW (SD) | 60,8 (11,67) | 59,6 (12,20) | 60,2 (11,91) |
| Median (Min; Max) | 64,3 (24; 76) | 63,2 (27; 75) | 63,5 (24; 76) |
| Geschlecht, n (%) | | | |
| Männlich | 43 (67,2 %) | 44 (66,7 %) | 87 (66,9 %) |
| Weiblich | 21 (32,8 %) | 22 (33,3 %) | 43 (33,1 %) |
| Abstammung, n (%) | | | |
| Asiatisch | 8 (12,5 %) | 6 (9,1 %) | 14 (10,8 %) |
| Schwarz | 1 (1,6 %) | 5 (7,6 %) | 6 (4,6 %) |
| Kaukasisch | 52 (81,3 %) | 50 (75,8 %) | 102 (78,5 %) |
| Andere | 0 (0,0 %) | 1 (1,5 %) | 1 (0,8 %) |
| Multiethnisch | 3 (4,7 %) | 4 (6,1 %) | 7 (5,4 %) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Tabelle 4-48: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Sicherheitspopulation - Studie H-23750

| Merkmal | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|--|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| TTR-Status | | | |
| TTR-Mutation, n (%) | | | |
| V30M | 36 (56,3 %) | 35 (53,0 %) | 71 (54,6 %) |
| Andere | 28 (43,8 %) | 31 (47,0 %) | 59 (45,4 %) |
| Laborwerte | | | |
| Serum Albumin (g/dL) | | | |
| MW (SD) | 4,1 (0,42) | 4,1 (0,41) | 4,1 (0,41) |
| Median (Min; Max) | 4,2 (2,8; 5,3) | 4,1 (3,3; 5,1) | 4,1 (2,8; 5,3) |
| Systolischer Blutdruck beim Wechsel vom Stehen in die Rückenlage | | | |
| MW (SD) | -8,8 (17,36) | -13,2 (20,23) | -11,0 (18,91) |
| Median (Min; Max) | -7,0 (-55; 29) | -10,0 (-78; 20) | -9,0 (-78; 29) |
| Charakterisierung der Neuropathie | | | |
| ATTRv-PN-Stadium, n (%): | | | |
| 0-I | 28 (43,8 %) | 21 (31,8 %) | 49 (37,7 %) |
| II | 18 (28,1 %) | 23 (34,8 %) | 41 (31,5 %) |
| IIIA | 11 (17,2 %) | 8 (12,1 %) | 19 (14,6 %) |
| IIIB | 3 (4,7 %) | 10 (15,2 %) | 13 (10,0 %) |
| IV | 4 (6,3 %) | 4 (6,1 %) | 8 (6,2 %) |
| NIS+7 | | | |
| MW (SD) | 51,6 (42,82) | 59,0 (49,98) ^b | 55,3 (46,51) ^b |
| Median (Min; Max) | 39,3 (3,6; 181,6) | 41,3 (-4,0; 176,1) ^b | 40,9 (-4,0; 181,6) ^b |
| NIS | | | |
| MW (SD) | 39,4 (39,94) | 45,4 (46,35) | 42,5 (43,25) |
| Median (Min; Max) | 23,5 (0,0; 164,8) | 30,8 (0,0; 160,3) | 27,9 (0,0; 164,8) |
| NIS-LL | | | |
| MW (SD) | 24,9 (22,02) | 27,2 (24,48) | 26,1 (23,24) |
| Median (Min; Max) | 17,8 (0,0; 79,9) | 21,5 (0,0; 79,8) | 20,0 (0,0; 79,9) |
| KNS | | | |
| MW (SD) | 15,3 (10,82) ^c | 16,7 (13,52) | 16,0 (12,24) ^c |
| Median (Min; Max) | 15,0 (0; 48) ^c | 14,0 (0; 60) | 15,0 (0; 60) ^c |

| Merkmal | Diflunisal N = 64 | Placebo N = 66 | Gesamt N = 130 |
|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Echokardiographie | | | |
| Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) ^d : | | | |
| MW (SD) | 64,38 (8,181) | 61,91 (9,198) | 63,16 (8,745) |
| Median (Bereich) | 66,43 (38,6; 77,6) | 64,47 (32,7; 77,2) | 64,65 (32,7; 77,6) |
| Mittlere linksventrikuläre Wanddicke (cm): | | | |
| MW (SD) | 1,17 (0,295) | 1,23 (0,312) ^e | 1,20 (0,304) ^e |
| Median (Bereich) | 1,14 (0,7; 2,0) | 1,22 (0,7; 2,2) ^e | 1,17 (0,7; 2,2) ^e |
| E-Welle/E'-Verhältnis ^f : | | | |
| MW (SD) | 12,94 (8,340) | 12,92 (7,729) | 12,93 (7,995) |
| Median (Bereich) | 11,42 (4,5; 58,6) | 9,77 (5,3; 48,0) | 10,58 (4,5; 58,6) |
| Andere Charakteristika | | | |
| mBMI (kg/m ² × g/L) ^a | | | |
| MW (SD) | 102,4 (22,63) | 101,9 (25,50) | 102,2 (24,04) |
| Median (Min; Max) | 101,4 (59,2; 158,8) | 100,8 (58,4; 155,9) | 101,1 (58,4; 158,8) |
| Lebensqualität | | | |
| SF-36 - Physische Komponente | | | |
| MW (SD) | 35,9 (11,64) | 34,8 (11,03) ^g | 35,4 (11,30) ^g |
| Median (Bereich) | 34,9 (13,4; 60,2) | 34,8 (12,4; 60,0) ^g | 34,8 (12,4; 60,2) ^g |
| SF-36 - Mentale Komponente | | | |
| MW (SD) | 46,6 (14,08) | 46,5 (11,82) ^g | 46,6 (12,94) ^g |
| Median (Bereich) | 49,2 (0,9; 70,3) | 49,0 (12,5; 65,6) ^g | 49,0 (0,9; 70,3) ^g |
| <p>a: Der mBMI berechnet sich als das Produkt aus dem BMI der Person (kg/m²) und der Serumalbuminkonzentration (g/L). Niedrigere Werte weisen auf einen schlechteren Ernährungszustand hin und korrelieren nachweislich mit der Überlebenswahrscheinlichkeit bei ATTRv-PN. Es lagen Daten für 63 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 64 Probanden in der Placebo-Gruppe (insgesamt 127 Probanden) für diesen Parameter vor.</p> <p>b: Es lagen Daten für 64 Probanden in der Placebo-Gruppe und insgesamt 128 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>c: Es lagen Daten für 63 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und insgesamt 129 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>d: Es lagen Daten für 58 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 56 Probanden in der Placebo-Gruppe (insgesamt 114 Probanden) für diesen Parameter vor.</p> <p>e: Es lagen Daten für 62 Probanden in der Placebo-Gruppe und insgesamt 126 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>f: Es lagen Daten für 51 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 53 Probanden in der Placebo-Gruppe (insgesamt 104 Probanden) für diesen Parameter vor.</p> <p>g: Es lagen Daten für 65 Probanden in der Placebo-Gruppe und insgesamt 129 Probanden für diesen Parameter vor.</p> <p>Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.</p> | | | |

Die wesentlichen Ergebnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit werden im Folgenden anhand aller patientenrelevanter Endpunkte zusammengefasst.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In der primären, longitudinalen Analyse zeigte die Diflunisal-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen positiven Behandlungseffekt nach 24 Monaten, mit einem statistisch signifikanten Unterschied von 18 Punkten in der LS-Mittelwert-Progression des NIS+7-Scores (8,2 vs. 26,3 in den jeweiligen Gruppen; $p = < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-8).

Eine Subgruppenanalyse zur Effektmodifikation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des primären Endpunkts durch demographische- und krankheitsspezifische Baselinecharakteristika.

Tabelle 4-49: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im NIS+7-Composite-Score - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750

| Endpunkt | Zeitpunkt | Diflunisal CFB (N = 64) LS-Mittelwert (95 %-KI) | Placebo CFB (N = 66) LS-Mittelwert (95 %-KI) | Differenz (Placebo vs. Diflunisal) | p-Wert |
|---|-----------|---|--|--|--------------------|
| NIS+7 Composite Score | Monat 24 | 8,2 (2,9; 13,6) | 26,3 (20,2; 32,4) | 18,0 (9,9; 26,2) | < 0,0001 |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | | |

In einer dichotomen Responder-Analyse (bei der allen Studienabbrechern und Probanden mit einer Erhöhung des NIS+7-Scores um ≥ 2 Punkte ein Behandlungsversagen zugewiesen wurde) wurden 19 (29,7 %) der Probanden in der Diflunisal-Gruppe nach 24 Monaten als erfolgreich eingestuft, verglichen mit 6 (9,4 %) der Probanden in der Placebo-Gruppe ($p = 0,007$) (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-50: Analyse des NIS+7 Responder-Status - ITT-Population - Studie H-23750

| Kategorie | Ergebnis | Diflunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Gesamt (N = 130) n (%) | Risk Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
|---|----------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------|
| Response nach 24 Monaten | Ja | 19 (29,7) | 6 (9,4) | 25 (19,5) | 3,17 [1,35; 7,41] | 0,007 |
| | Nein | 45 (70,3) | 58 (90,6) | 103 (80,5) | | |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | | | | |

Auch die sekundären Endpunkte belegten, dass Diflunisal im Vergleich zu Placebo die Progression der Polyneuropathie signifikant verlangsamte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte. Die Analyse umfasste den NIS, den NIS-LL, den KNS-Score, den mBMI sowie die physischen und mentalen Komponenten des SF-36-Fragebogens (siehe Tabelle 4-10).

Die LS-Mittelwertänderung im NIS vom Ausgangswert bis Monat 24 betrug 6,4 Punkte [95 %-KI, 1,6 bis 11,2 Punkte] in der Diflunisal-Gruppe und 23,2 Punkte [95 %-KI, 17,8 bis 28,5 Punkte] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen betrug 16,8 Punkte [95 %-KI, 9,6 bis 24,0]; $p = < 0,0001$.

Beim NIS-LL betrug die LS-Mittelwertänderung nach 24 Monaten 3,8 Punkte [95 %-KI, 0,9 bis 6,6] in der Diflunisal-Gruppe und 12,1 Punkte [95 %-KI, 8,9 bis 15,3] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen lag bei 8,3 Punkten [95 %-KI, 4,1 bis 12,6]; $p = 0,0002$.

Der KNS-Score zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten von Diflunisal. In der primären longitudinalen Analyse wiesen Patienten, die randomisiert Diflunisal erhielten, im Vergleich zu Placebo eine signifikant geringere Progression der Polyneuropathie auf, gemessen am Kumamoto-Score. Nach 24 Monaten betrug die LS-Mittelwertänderung des KNS-Scores vom Ausgangswert 3,1 Punkte [95 %-KI, 1,1 bis 5,1] in der Diflunisal-Gruppe und 8,0 Punkte [95 %-KI, 5,8 bis 10,3] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 5,0 Punkte [95 %-KI, 1,9 bis 8,0]; $p = 0,0015$.

Im mBMI lag kein signifikanter Unterschied zwischen Diflunisal und Placebo nach 24 Monaten vor.

Um die Auswirkungen auf die Lebensqualität zu bewerten, wurde der SF-36-Fragebogen herangezogen. Die primäre longitudinale Analyse zeigte, dass die Probanden, die randomisiert Diflunisal erhielten, nach 24 Monaten statistisch signifikant verbesserte Werte in der physischen Komponente aufwiesen. Im Vergleich dazu hatten die Teilnehmer der Placebo-Gruppe keine derartigen Verbesserungen. Für die physische Komponente betrug die LS-Mittelwertänderung im SF-36 vom Ausgangswert bis Monat 24 1,2 Punkte [95 %-KI, -1,2 bis 3,7] in der Diflunisal-Gruppe und -4,9 Punkte [95 %-KI, -7,6 bis -2,1] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen betrug -6,1 Punkte [95 %-KI, -9,8 bis -2,5] $p = 0,0013$. Für die mentale Komponente lag kein signifikanter Unterschied zwischen Diflunisal und Placebo nach 24 Monaten vor.

Tabelle 4-51: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in sekundären Endpunkten - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750

| Endpunkt | Zeitpunkt | Diflunisal CFB (N = 64) LS- Mittelwert [95 %-KI] | Placebo CFB (N = 66) LS-Mittelwert [95 %-KI] | Unterschied im LS- Mittelwert (Placebo vs. Diflunisal) [95 %-KI] | p-Wert |
|--|-----------|---|--|---|---------|
| NIS | Monat 24 | 6,4 [1,6; 11,2] | 23,2 [17,8; 28,5] | 16,8 [9,6; 24,0] | <0,0001 |
| NIS-LL | Monat 24 | 3,8 [0,9; 6,6] | 12,1 [8,9; 15,3] | 8,3 [4,1; 12,6] | 0,0002 |
| KNS | Monat 24 | 3,1 [1,1; 5,1] | 8,0 [5,8; 10,3] | 5,0 [1,9; 8,0] | 0,0015 |
| mBMI ^a | Monat 24 | -33,7 [-69,3; 1,8] | -67,9 [-108,1; -27,7] | -34,1 [-87,8; 19,5] | 0,2105 |
| SF-36 Physische Komponente | Monat 24 | 1,2 [-1,2; 3,7] | -4,9 [-7,6; -2,1] | -6,1 [-9,8; -2,5] | 0,0013 |
| SF-36 Mentale Komponente | Monat 24 | 3,5 [0,4; 6,7] | -0,9 [-4,4; 2,5] | -4,5 [-9,2; 0,2] | 0,0620 |
| <p>a: Der mBMI berechnet sich als das Produkt aus dem BMI der Person (kg/m²) und der Serumalbuminkonzentration (g/L). Niedrigere Werte weisen auf einen schlechteren Ernährungszustand hin und korrelieren nachweislich mit der Überlebenswahrscheinlichkeit bei ATTRv-PN.</p> <p>Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.</p> | | | | | |

Sicherheit

Tabelle 4-52: Exposition gegenüber der Studienbehandlung - Safety-Population - Studie H-23750

| Expositionsdauer gegenüber dem Prüfpräparat (Tage) | Diflunisal (N = 64) | Placebo (N = 66) | Gesamt (N = 130) |
|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| MW | 562,3 | 456,4 | 508,6 |
| SD | 240,32 | 266,90 | 258,70 |
| Median | 721,0 | 513,5 | 639,5 |
| Min | 5 | 1 | 1 |
| Max | 829 | 787 | 829 |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Bei der Auswertung der UE konnte das bereits bekannte günstige Sicherheitsprofil von Diflunisal bestätigt werden (siehe Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). Die Ergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst.

Insgesamt wurden 656 UE bei 110 von 130 Patienten (84,6 %) berichtet, wobei 56 von 64 Patienten (87,5 %) in der Diflunisal-Gruppe und 54 von 66 Patienten (81,8 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Von diesen wurden 652 UE nach Beginn der Studienmedikation als TEAE eingestuft.

Die Mehrheit der UE war mild oder moderat. Milde UE wurden insgesamt bei 90 Patienten berichtet, wobei 47 Patienten (73,4 %) in der Diflunisal-Gruppe und 43 Patienten (65,2 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Moderate UE wurden insgesamt bei 83 Patienten berichtet, wobei 43 Patienten (67,2 %) in der Diflunisal-Gruppe und 40 Patienten (66,6 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Insgesamt wurden 54 schwere Ereignisse bei 28 Patienten (21,5 %) berichtet, wobei 14 Patienten (21,9 %) in der Diflunisal-Gruppe und 14 Patienten (21,2 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Darüber hinaus wurden 15 lebensbedrohliche Ereignisse bei 12 Patienten (9,2 %) registriert, davon 5 Patienten (7,8 %) in der Diflunisal-Gruppe und 7 Patienten (10,6 %) in der Placebo-Gruppe.

Behandlungsbedingte UE, die als „medikamentenbedingt“ (d. h. möglicherweise, wahrscheinlich oder vermutlich im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend) eingestuft wurden, wurden bei 54 Patienten (41,5 %) berichtet, darunter 29 Patienten (45,3 %) in der Diflunisal-Gruppe und 25 Patienten (37,9 %) in der Placebo-Gruppe.

Behandlungsbedingte UE, die zu einem Studienabbruch führten, wurden bei 23 Patienten (17,7 %) berichtet, wobei 14 Patienten (21,9 %) in der Diflunisal-Gruppe und 9 Patienten (13,6 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Bei 14 Patienten (10,8 %) wurden behandlungsbedingte UE, die zu einem Studienabbruch führten als medikamentenbedingt eingestuft, darunter 8 Patienten (12,5 %) in der Diflunisal-Gruppe und 6 Patienten (9,1 %) in der Placebo-Gruppe.

Schwerwiegende TEAE traten bei 45 Patienten (34,6 %) auf, darunter 21 Patienten (32,8 %) in der Diflunisal-Gruppe und 24 Patienten (36,4 %) in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten SUE in der Diflunisal-Gruppe betrafen die SOC Herzerkrankungen (12,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (12,5 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (9,4 %) sowie Magen-Darm-Erkrankungen (7,8 %). Die meisten schwerwiegenden behandlungsbedingten TEAE wurden als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend bewertet. Allerdings wurden 14 Ereignisse als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend eingestuft. Diese umfassten 4 Ereignisse von kongestiver Herzinsuffizienz (2 in der Diflunisal-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe), 3 Ereignisse von Erbrechen (1 in der Diflunisal-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe), 2 Ereignisse von Übelkeit (1 in der Diflunisal-Gruppe und 1 in der Placebo-Gruppe) sowie jeweils ein Ereignis von Harnwegsinfektion (Placebo), Hämaturie (Placebo), oberer gastrointestinaler Blutung (Diflunisal), Nierenversagen (Placebo) und postoperativer Blutung (Diflunisal).

Insgesamt wurden sieben Todesfälle während der Studie registriert, davon vier in der Diflunisal-Gruppe und drei in der Placebo-Gruppe. Keiner der Todesfälle wurde als medikamentenbedingt eingestuft. Sechs der gemeldeten Todesfälle ereigneten sich, nachdem die Probanden die Studienmedikation abgesetzt hatten. Die tödlichen Ereignisse wurden nach SOC und PT in Tabelle 4-14 zusammengefasst. Die häufigsten SOC waren „Herzerkrankungen“ (3 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 2 Probanden in der Placebo-Gruppe) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (jeweils 1 Proband in beiden Gruppen).

Zusätzlich wurde ein Todesfall bei einem Probanden aus der Placebo-Gruppe 2 Monate nach Studienabbruch aufgrund einer Lebertransplantation festgestellt. Dieser Todesfall, der durch postoperative Komplikationen verursacht wurde, wurde nicht als SUE innerhalb der Studie gemeldet, da der Proband nicht mehr im Rahmen der Studie überwacht wurde.

Tabelle 4-53: Übersicht über unerwünschte Ereignisse - Safety-Population - Studie H-23750

| Kategorie | Diflunisal (N = 64) n (%) [Gesamt UE] | Placebo (N = 66) n (%) [Gesamt UE] | Gesamt (N = 130) n (%) [Gesamt UE] |
|---|---|--|--|
| UE | 56 (87,5) [353] | 54 (81,8) [303] | 110 (84,6) [656] |
| Mild | 47 (73,4) [190] | 43 (65,2) [146] | 90 (69,2) [336] |
| Moderat | 43 (67,2) [126] | 40 (60,6) [118] | 83 (63,8) [244] |
| Schwerwiegend | 14 (21,9) [26] | 14 (21,2) [28] | 28 (21,5) [54] |
| Lebensbedrohlich | 5 (7,8) [7] | 7 (10,6) [8] | 12 (9,2) [15] |
| Fatal | 4 (6,3) [4] | 3 (4,5) [3] | 7 (5,4) [7] |
| TEAE | 56 (87,5) [349] | 54 (81,8) [303] | 110 (84,6) [652] |
| Mit Medikament assoziierte TEAE | 29 (45,3) [59] | 25 (37,9) [61] | 54 (41,5) [120] |
| Zum Abbruch führende TEAE | 14 (21,9) [32] | 9 (13,6) [14] | 23 (17,7) [46] |
| Mit Medikament assoziierte TEAE, die zum Abbruch führten | 8 (12,5) [11] | 6 (9,1) [9] | 14 (10,8) [20] |
| Schwerwiegende TEAE | 21 (32,8) [65] | 24 (36,4) [59] | 45 (34,6) [124] |
| Fatale TEAE | 4 (6,3) [4] | 3 (4,5) [3] | 7 (5,4) [7] |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE nach SOC und PT (bei > 5 % der Probanden) - Safety-Population - Studie H-23750

| SOC PT | Diflunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Total (N = 130) n (%) |
|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Alle TEAE | 56 (87,5) | 54 (81,8) | 110 (84,6) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 25 (39,1) | 27 (40,9) | 52 (40,0) |
| Harnwegsinfektion | 8 (12,5) | 14 (21,2) | 22 (16,9) |
| Influenza | 5 (7,8) | 2 (3,0) | 7 (5,4) |
| Virale Gastroenteritis | 2 (3,1) | 4 (6,1) | 6 (4,6) |
| Sinusitis | 4 (6,3) | 2 (3) | 6 (4,6) |
| Magen-Darm-Erkrankungen | 23 (35,9) | 25 (37,9) | 48 (36,9) |
| Übelkeit | 10 (15,6) | 13 (19,7) | 23 (17,7) |
| Erbrechen | 9 (14,1) | 9 (13,6) | 18 (13,8) |
| Durchfall | 5 (7,8) | 7 (10,6) | 12 (9,2) |
| Oberbauchschmerzen | 2 (3,1) | 6 (9,1) | 8 (6,2) |
| Dyspepsie | 7 (10,9) | 1 (1,5) | 8 (6,2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 23 (35,9) | 20 (30,3) | 43 (33,1) |
| Kopfschmerzen | 6 (9,4) | 6 (9,1) | 12 (9,2) |
| Synkope | 6 (9,4) | 4 (6,1) | 10 (7,7) |
| Karpaltunnelsyndrom | 4 (6,3) | 3 (4,5) | 7 (5,4) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 19 (29,7) | 8 (12,1) | 27 (20,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 19 (29,7) | 7 (10,6) | 26 (20,0) |
| Ödem peripher | 5 (7,8) | 3 (4,5) | 8 (6,2) |
| Brustkorbschmerz | 4 (6,3) | 0 (0) | 4 (3,1) |
| Ermüdung | 4 (6,3) | 0 (0) | 4 (3,1) |
| Herzerkrankungen | 15 (23,4) | 9 (13,6) | 24 (18,5) |
| Herzinsuffizienz | 4 (6,3) | 0 (0) | 4 (3,1) |

| SOC PT | Diffunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Total (N = 130) n (%) |
|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 12 (18,8) | 11 (16,7) | 23 (17,7) |
| Husten | 6 (9,4) | 6 (9,1) | 12 (9,2) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 13 (20,3) | 9 (13,6) | 22 (16,9) |
| Sturz | 4 (6,3) | 5 (7,6) | 9 (6,9) |
| Untersuchungen | 11 (17,2) | 11 (16,7) | 22 (16,9) |
| Fäkal-Okkultes Blut positiv | 6 (9,4) | 5 (7,6) | 11 (8,5) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 10 (15,6) | 12 (18,2) | 22 (16,9) |
| Nierenversagen | 4 (6,3) | 2 (3,0) | 6 (4,6) |
| Gefäßerkrankungen | 11 (17,2) | 7 (10,6) | 18 (13,8) |
| Hypertonie | 7 (10,9) | 2 (3,0) | 9 (6,9) |
| Augenerkrankungen | 7 (10,9) | 9 (13,6) | 16 (12,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 4 (6,3) | 9 (13,6) | 13 (10,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 5 (7,8) | 7 (10,6) | 12 (9,2) |
| Depression | 3 (4,7) | 5 (7,6) | 8 (6,2) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 6 (9,4) | 6 (9,1) | 12 (9,2) |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe | 5 (7,8) | 3 (4,5) | 8 (6,2) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der TEAE welche zum Tod geführt haben nach SOC und PT - Safety Population - Studie H-23750

| Nebenwirkungen | Diflunisal (N = 64) n (%) | Placebo (N = 66) n (%) | Total (N = 130) n (%) |
|---|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Alle TEAE | 4 (6,3) | 3 (4,5) | 7 (5,4) |
| Herzerkrankungen | 3 (4,7) | 2 (3,0) | 5 (3,8) |
| Herz- und Atemstillstand | 2 (3,1) | 2 (3,0) | 4 (3,1) |
| Herzinsuffizienz | 1 (1,6) | 0 | 1 (0,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (1,6) | 1 (1,5) | 2 (1,5) |
| Tod | 1 (1,6) | 0 | 1 (0,8) |
| Plötzlicher Tod | 0 | 1 (1,5) | 1 (0,8) |
| Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. | | | |

Die pivotalen Ergebnisse der Studie zu Diflunisal stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der ATTRv-PN dar. Es handelt sich um die erste multizentrische klinische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Diflunisal über einen Zeitraum von 24 Monaten bei Patienten mit ATTRv-PN untersucht. Die Studienergebnisse bestätigen, dass Diflunisal die Progression der neurologischen Beeinträchtigung signifikant verlangsamt, gemessen anhand des NIS+7 und des KNS-Score, und dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Placebo erhält. Die gemessene Fortschreitung der PN in der Diflunisal-Gruppe, mit einem NIS-Wert von 4,1, liegt deutlich unter der jährlichen Fortschreitung von 14,3, die in einer retrospektiven multizentrischen Studie von Adams *et al.* (2015) berichtet wurde [29]. Die Sicherheitsdaten zeigen, dass Diflunisal gut verträglich ist und keine neuen Sicherheitshinweise aufgetreten sind. Die meisten UE waren mild bis moderat, und SUE traten in ähnlicher Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen auf. Die häufigsten UE betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Die Anzahl der Todesfälle war zwischen den Gruppen vergleichbar (4 in der Diflunisal-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe), und keiner der Todesfälle wurde als medikamentenbedingt eingestuft.

Zusätzlich zu den positiven Effekten auf die Progression der Polyneuropathie und die Lebensqualität bietet Diflunisal eine gut dokumentierte Sicherheitshistorie aus jahrzehntelanger klinischer Anwendung in anderen Indikationen. Die Studienergebnisse unterstreichen das Potenzial von Diflunisal als effektive und sichere Behandlungsoption für Patienten mit ATTRv-PN, insbesondere in Hinblick auf die Stabilisierung von TTR-Tetrameren, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielen.

In der Gesamtschau zeigen sich für Diflunisal eine langanhaltende Wirksamkeit, positive Effekte auf die Lebensqualität und ein günstiges Sicherheitsprofil. Diese Ergebnisse tragen

wesentlich zur Schließung einer therapeutischen Lücke bei und bieten Patienten mit ATTRv-PN eine unkomplizierte Behandlungsoption, die die Krankheitsprogression verlangsamt und die Lebensqualität verbessert. Diese Ansicht wird auch von der EMA im EPAR geteilt und hervorgehoben, dass die Leitlinien der International Society of Amyloidosis, das Evidenzniveau von Diflunisal gleichwertig mit der Evidenz anderer derzeit verfügbarer pharmakologischer Therapien der ATTRv-PN bewertet [30; 31].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund fehlender klinischer Studien, die für einen direkten Vergleich von Diflunisal gegenüber der zVT geeignet sind, ist für Diflunisal ein Zusatznutzen gegenüber der zVT in der vorliegenden Indikation nicht belegbar.

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 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------|
| Erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN im Stadium 1 oder 2 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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.

4.6 Referenzliste

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

1. Berk, J. L. 2023. The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Multi-Centre Trial of Diflunisal on Neurologic Disease Progression in 200 Familial Amyloid Subjects.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2024-B-232 Eplontersen - Stand: November 2024 [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1209/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses- In der Fassung vom 18. Dezember 2008 - Veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - In Kraft getreten am 1. April 2009 - Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 - Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 - in Kraft getreten am 22. Oktober 2025.
4. Ungerer, M. N., Hund, E., Purucker, J. C., Huber, L., Kimmich, C., aus dem Siepen, F., Hein, S., Kristen, A. V., Hinderhofer, K. & Kollmer, J. 2021. Real-world outcomes

- in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*, 28, 91–9.
5. ClinicalTrials.gov (CT) 2006. The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis: Study Details.
 6. ClinicalTrials.gov (CT) 2006. The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis: Study Results.
 7. European Union Clinical Trials Register (EUCTR) 2007. The effect of diflunisal (IND 68092) on familial amyloidosis.
 8. Berk, J. L., Suhr, O. B., Obici, L., Sekijima, Y., Zeldenrust, S. R., Yamashita, T., Heneghan, M. A., Gorevic, P. D., Litchy, W. J., Wiesman, J. F., Nordh, E., Corato, M., Lozza, A., Cortese, A., Robinson-Papp, J., Colton, T., Rybin, D. V., Bisbee, A. B., Ando, Y., Ikeda, S., Seldin, D. C., Merlini, G., Skinner, M., Kelly, J. W. & Dyck, P. J. 2013. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*, 310, 2658–67.
 9. Berk, J. L. 2023. Clinical Study Report (CSR) - The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Multi-Centre Trial of Diflunisal on Neurologic Disease Progression in 200 Familial Amyloid Subjects - Release date of report: 29 Nov 2023.
 10. ClinicalTrials.gov (CT) 2011. The Effect of Diflunisal on Familial Transthyretin Amyloidosis (DFNS01): Study Details.
 11. Apfel, S. C., Schwartz, S., Adornato, B. T., Freeman, R., Biton, V., Rendell, M., Vinik, A., Giuliani, M., Stevens, J. C. & Barbano, R. 2000. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Jama*, 284, 2215–21.
 12. Dyck, P. J., Davies, J. L., Litchy, W. & O'brien, P. 1997. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*, 49, 229–39.
 13. Ziegler, D., Ametov, A., Barinov, A., Dyck, P. J., Gurieva, I., Low, P. A., Munzel, U., Yakhno, N., Raz, I. & Novosadova, M. 2006. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes care*, 29, 2365–70.
 14. Dyck, P. J., Low, P. A., Windebank, A. J., Jaradeh, S. S., Gosselin, S., Bourque, P., Smith, B. E., Kratz, K. M., Karnes, J. L. & Evans, B. A. 1991. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*, 325, 1482–6.
 15. Dyck, P. J., Daube, J., O'brien, P., Pineda, A., Low, P. A., Windebank, A. J. & Swanson, C. 1986. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *New England Journal of Medicine*, 314, 461–5.

16. Dyck, P. J., Litchy, W. J., Kratz, K. M., Suarez, G. A., Low, P. A., Pineda, A. A., Windebank, A. J., Karnes, J. L. & O'Brien, P. C. 1994. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 36, 838–45.
17. Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., González-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S.-C. & Sekijima, Y. 2023. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*, 30, 18–26.
18. Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Eisenberg, D. S., Merlini, G., Saraiva, M. J., Sekijima, Y., Sipe, J. D. & Westermarck, P. 2018. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 25, 215–9.
19. Coelho, T., Waddington Cruz, M., Chao, C.-C., Parman, Y., Wixner, J., Weiler, M., Barroso, F. A., Dasgupta, N. R., Jung, S. W. & Schneider, E. 2023. Characteristics of patients with hereditary transthyretin amyloidosis-polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an open-label phase 3 study of eplontersen. *Neurology and therapy*, 12, 267–87.
20. Dyck, P. J. B., González-Duarte, A., Obici, L., Polydefkis, M., Wiesman, J. F., Antonino, I., Litchy, W. J. & Dyck, P. J. 2019. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *Journal of the Neurological Sciences*, 405, 116424.
21. Yarlal, A., Lovley, A., Brown, D., Vera-Llonch, M., Khella, S. & Karam, C. 2023. The impact of inotersen on Neuropathy Impairment Score in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*, 23, 108.
22. McDougall, A. J. & McLeod, J. G. 1996. Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *Journal of the neurological sciences*, 138, 1–13.
23. Tashima, K., Ando, Y., Ando, E., Tanaka, Y., Ando, M. & Uchino, M. 1997. Heterogeneity of clinical symptoms in patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP TTR Met30). *Amyloid*, 4, 108–11.
24. Ando, Y., Coelho, T., Berk, J. L., Cruz, M. W., Ericzon, B.-G., Ikeda, S.-i., Lewis, W. D., Obici, L., Planté-Bordeneuve, V., Rapezzi, C., Said, G. & Salvi, F. 2013. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 31–.
25. Schilling, M., Auer-Grumbach, M., Baron, R., Birklein, F., Escolano-Lozano, F., Dohrn, M. F., Geber, C., Grether, N., Hagenacker, T., Hahn, K., Lehmann, H. C., Sachau, J., Schmidt, J., Schulte-Mattler, W., Sommer, C., Weiler, M. & Hund, E. 2020. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*, 3, 369–83.

26. Yarlas, A., Gertz, M. A., Dasgupta, N. R., Obici, L., Pollock, M., Ackermann, E. J., Lovley, A., Kessler, A. S., Patel, P. A. & White, M. K. 2019. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*, 60, 169–75.
27. Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., Coelho, T. & European Network for, T.-F. 2016. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1, S3–S13.
28. Planté-Bordeneuve, V. & Said, G. 2011. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*, 10, 1086–97.
29. Adams, D., Coelho, T., Obici, L., Merlini, G., Mincheva, Z., Suanprasert, N., Bettencourt, B. R., Gollob, J. A., Gandhi, P. J., Litchy, W. J. & Dyck, P. J. 2015. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*, 85, 675–82.
30. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - ATTROGY® - International non-proprietary name: diflunisal - Procedure No. EMEA/H/C/006248/0000 - 25 April 2025 - EMA/161582/2025 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
31. Ando, Y., Adams, D., Benson, M. D., Berk, J. L., Planté-Bordeneuve, V., Coelho, T., Conceição, I., Ericzon, B. G., Obici, L., Rapezzi, C., Sekijima, Y., Ueda, M., Palladini, G. & Merlini, G. 2022. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*, 29, 143–55.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal - ARBEITSPAPIER - Projekt: GA23-03 - Version: 1.0 - Stand: 07.03.2024 - IQWiG-Berichte – Nr. 1742.

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 ²¹] - 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 |

²¹ 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

| Datenbankname | Medline | |
|------------------------|---|----------------|
| Suchoberfläche | PubMed | |
| Datum der Suche | 25.08.2025 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkungen | |
| Suchfilter | Kein Filter | |
| Zeile | Suche | Treffer |
| #1 | "Diflunisal"[Mesh] OR "IND 68092"[tiab] OR "IND-68092"[tiab] OR "IND68092"[tiab] OR ATTROGY[tiab] | 551 |
| #2 | "Amyloidosis, Familial"[Mesh] | 3729 |
| #3 | amyloidosis[tiab] AND (hereditary[tiab] OR familial[tiab]) | 4646 |
| #4 | #2 OR #3 | 6911 |
| #5 | #1 AND #4 | 49 |

| Datenbankname | Cochrane Library | |
|------------------------|---|----------------|
| Suchoberfläche | Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 25.08.2025 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkungen | |
| Suchfilter | Kein Filter | |
| Zeile | Suche | Treffer |
| #1 | MeSH descriptor: [Diflunisal] explode all trees | 125 |
| #2 | "IND 68092":ti,ab,kw OR "IND-68092":ti,ab,kw OR "IND68092":ti,ab,kw OR ATTROGY:ti,ab,kw | 1 |
| #3 | #1 OR #2 | 126 |
| #4 | MeSH descriptor: [Amyloidosis, Familial] explode all trees | 137 |
| #5 | amyloidosis:ti,ab,kw AND (hereditary:ti,ab,kw OR familial:ti,ab,kw) | 371 |
| #6 | #4 OR #5 | 401 |
| #7 | #3 AND #6 | 10 |
| | Cochrane Reviews | 1 |
| | Cochrane Protocols | 0 |
| | Trials | 9 |
| | Editorials | 0 |
| | Special Collections | 0 |
| | Clinical Answers | 0 |

| Datenbankname | Embase | |
|------------------------|---|----------------|
| Suchoberfläche | Embase | |
| Datum der Suche | 25.08.2025 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkungen | |
| Suchfilter | Kein Filter | |
| Zeile | Suche | Treffer |
| #1 | 'diflunisal'/exp OR 'IND 68092':ti,ab,kw OR 'IND-68092':ti,ab,kw OR 'IND68092':ti,ab,kw OR ATTROGY:ti,ab,kw | 3296 |
| #2 | 'familial amyloidosis'/exp | 5287 |
| #3 | amyloidosis:ti,ab,kw AND (hereditary:ti,ab,kw OR familial:ti,ab,kw) | 7667 |
| #4 | #2 OR #3 | 10799 |
| #5 | #1 AND #4 | 350 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

| | |
|--|---|
| 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

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | CT |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 25.08.2025 |
| Suchstrategie | Condition/disease: amyloidosis AND (hereditary OR familial) Intervention/treatment: diflunisal OR ATTROGY OR "IND 68092" OR "IND-68092" OR "IND68092" |
| Treffer | 3 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EUCTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 25.08.2025 |
| Suchstrategie | (diflunisal OR ATTROGY OR "IND 68092" OR "IND-68092" OR "IND68092") AND (hereditary AND amyloidosis) |
| Treffer | 4 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | CTIS |
| Internetadresse | https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en |
| Datum der Suche | 25.08.2025 |
| Suchstrategie | Contain all of these terms: Contain any of these terms: diflunisal, ATTROGY, "IND 68092", "IND-68092", "IND68092" Does not contain any of these terms: |
| Treffer | 0 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | European Medicines Agency - clinical data (EMACD) |
| Internetadresse | https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home |
| Datum der Suche | 01.10.2025 |
| Suchstrategie | Product name: ATTROGY Marketing authorisation holder / applicant: Active substance name / INN: diflunisal Year of the publication of the data: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code: |
| Treffer | There are no results |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

| Nr. | Register-Nr. CT | Titel | Jahr | Hyperlink | Einschluss / Ausschluss |
|-----|-----------------|---|------|---|-------------------------|
| 1 | NCT00294671 | The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis | 2006 | https://clinicaltrials.gov/study/NCT00294671 | A3 - Vergleichstherapie |
| 2 | NCT01432587 | The Effect of Diflunisal on Familial Transthyretin Amyloidosis: An Open Label Extension Study of "the Diflunisal Trial" (IND 68092), and an Open Label Observational Study on Previously Untreated Patients with Familial Transthyretin Amyloidosis | 2011 | https://clinicaltrials.gov/study/NCT01432587 | A3 - Vergleichstherapie |
| 3 | NCT03431896 | Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis | 2018 | https://clinicaltrials.gov/study/NCT03431896 | A3 - Vergleichstherapie |

| Nr. | Register-Nr. EUCTR | Titel | Jahr | Hyperlink | Einschluss / Ausschluss |
|-----|--------------------|---|------|---|-------------------------|
| 1 | 2006-001066-16 | The effect of diflunisal (IND 68092) on familial amyloidosis | 2007 | https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001066-16 | A3 - Vergleichstherapie |
| 2 | 2010-019829-34 | An Open Label Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Diflunisal in Transthyretin Hereditary Amyloidosis | 2010 | https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019829-34 | A3 - Vergleichstherapie |

| | | | | | |
|---|----------------|--|------|---|-------------------------|
| 3 | 2011-000776-34 | THE EFFECT OF DIFLUNISAL ON FAMILIAL TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS: An open label extension study of "the diflunisal trial" (IND 68092), and an open label observational study on previously untreated p | 2011 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000776-34 | A3 - Vergleichstherapie |
| 4 | 2014-001957-17 | THE EFFECT OF DIFLUNISAL ON FAMILIAL TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS: An open label phase III extension study of the diflunisal trials (IND 68092 and DFNS01), and an open label observational study on p | 2015 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001957-17 | A3 - Vergleichstherapie |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-57 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 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|--------------------|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Nicht zutreffend. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | Nicht zutreffend. |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Nicht zutreffend. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Nicht zutreffend. |
| 4 | Probanden / Patienten | Nicht zutreffend. |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Nicht zutreffend. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Nicht zutreffend. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Nicht zutreffend. |
| 6 | Zielkriterien | Nicht zutreffend. |
| 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 | Nicht zutreffend. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend. |
| 7 | Fallzahl | Nicht zutreffend. |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Nicht zutreffend. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht zutreffend. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | Nicht zutreffend. |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--------------------|
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nicht zutreffend. |
| 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? | Nicht zutreffend. |
| 11 | Verblindung | Nicht zutreffend. |
| 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? | Nicht zutreffend. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend. |
| 12 | Statistische Methoden | Nicht zutreffend. |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Nicht zutreffend. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Nicht zutreffend. |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Nicht zutreffend. |
| 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 | Nicht zutreffend. |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Nicht zutreffend. |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | Nicht zutreffend. |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Nicht zutreffend. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Nicht zutreffend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| a: nach CONSORT 2010. | | |

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

Nicht zutreffend.

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. Quellspezifische 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 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|-----------------------------|--------|
| | |
| | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

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

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
