

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>)*

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

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	33
4.2.1 Fragestellung .....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT HELIOS-A .....	90

---

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

---

4.3.1.3.1.1	Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7.....	93
4.3.1.3.1.2	Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS .....	100
4.3.1.3.1.3	Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI.....	106
4.3.1.3.1.4	Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT.....	110
4.3.1.3.1.5	Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS.....	115
4.3.1.3.1.6	Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes .....	120
4.3.1.3.1.7	Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I.....	125
4.3.1.3.1.8	Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS .....	130
4.3.1.3.1.9	Hospitalisierungen .....	134
4.3.1.3.1.10	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN .....	137
4.3.1.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad .....	145
4.3.1.3.1.12	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	153
4.3.1.3.1.13	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten .....	158
4.3.1.3.1.14	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad.....	162
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	171
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen mNIS+7 .....	183
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen NIS .....	188
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen mBMI .....	191
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen EQ-5D-VAS .....	194
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen kardiale Symptomatik .....	195
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen R-ODS .....	201
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen Hospitalisierungen.....	204
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen Norfolk-QoL-DN .....	205
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen UE, differenziert nach Schweregrad .....	206
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen SUE .....	208
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen UESI, differenziert nach Schweregrad.....	209
4.3.1.3.2.12	Gesamtfazit der Subgruppenanalysen .....	210
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	211
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	211
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	211
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	211
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	212
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	212
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	212
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	215
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	215
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	215

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen	
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 215
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 216
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 217
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... 217
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 218
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 218
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen..... 219
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ..... 219
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen ..... 219
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ..... 220
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 220
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ..... 221
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... 221
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 222
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ..... 222
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 223
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... 238
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ..... 239
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 239
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 239
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... 239
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten ..... 239
4.6	Referenzliste..... 241
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ..... 248</b>	
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 252</b>	
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 254</b>	
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 255</b>	
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 257</b>	
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 274</b>	
<b>Anhang 4-G : Subgruppenanalysen..... 310</b>	

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien .....	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-A.....	19
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied .....	25
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A .....	26
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien .....	36
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie HELIOS-A..	46
Tabelle 4-7: Komponenten und Bewertung des mNIS+7 und des NIS .....	47
Tabelle 4-8: Bildung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes und der Subdomänen.....	59
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-A: Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-A: Krankengeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-A: Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89

---

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 .....	93
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	96
Tabelle 4-24: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (< 0 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	98
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS .....	100
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) ...	103
Tabelle 4-28: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS (< 0 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	105
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI .....	106
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	109
Tabelle 4-32: Operationalisierung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT .....	110
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	113
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS .....	115
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117

---

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	118
Tabelle 4-39: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	119
Tabelle 4-40: Operationalisierung der Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes .....	120
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Verbesserung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	123
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Verbesserung der Mobilität gemessen anhand des PND-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	123
Tabelle 4-44: Operationalisierung der Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I .....	125
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	127
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des Troponin T und Troponin I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	128
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS .....	130
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	133
Tabelle 4-51: Operationalisierung der Hospitalisierungen .....	134
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	136
Tabelle 4-54: Operationalisierung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN .....	137

---

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	140
Tabelle 4-57: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	143
Tabelle 4-58: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse, differenziert nach Schweregrad .....	145
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten (HELIOS-A).....	147
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A).....	148
Tabelle 4-62: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A).....	151
Tabelle 4-63: Operationalisierung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse .....	153
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten (HELIOS-A) .....	155
Tabelle 4-66: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A).....	156
Tabelle 4-67: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten .....	158
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten (HELIOS-A).....	160
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A).....	160
Tabelle 4-71: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad.....	162
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	164



---

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

Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie HELIOS-A.....	174
Tabelle 4-75: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HELIOS-A .....	179
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	184
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	188
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) die binäre Analyse der Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS (< 0 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	190
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	191
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die binäre Analyse der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	194
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des Troponin T und Troponin I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	196
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	202
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	204
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A) .....	205
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A) .....	207
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A).....	208
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A).....	209
Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen – HELIOS-A.....	211
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	212

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen	
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	213
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	213
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	214
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	214
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	216
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	217
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	217
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	218
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	220
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	220
Tabelle 4-100: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-A.....	225
Tabelle 4-101: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied .....	231
Tabelle 4-102: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A .....	232
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	238
Tabelle 4-104 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in EMBASE.....	249
Tabelle 4-105 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in MEDLINE .....	250
Tabelle 4-106 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in Cochrane.....	251
Tabelle 4-107 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in <i>clinicaltrials.gov</i> .....	252
Tabelle 4-108 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in dem <i>EU Clinical Trials Register</i> (EU-CTR) .....	253
Tabelle 4-109 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) mittels der <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP) .....	253
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HELIOS-A.....	258
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie HELIOS-A.....	275

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran .....	72
Abbildung 4-2: Liniendiagramm für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ 5D-VAS im Verlauf der Studie HELIOS-A .....	118
Abbildung 4-3: Liniendiagramm für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS im Verlauf der Studie HELIOS-A .....	133
Abbildung 4-4: Liniendiagramm für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes im Verlauf der Studie HELIOS-A .....	142
Abbildung 4-5: Liniendiagramm für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS im Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: ja .....	203
Abbildung 4-6: Liniendiagramm für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS im Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: nein .....	203
Abbildung 4-7: Darstellung des Patientenflusses der Studie HELIOS-A gemäß CONSORT .....	273

---

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

---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CMAP	Ulnares Muskelsummenpotenzial ( <i>Compound Muscle Action Potential</i> )
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 ( <i>Coronavirus Disease 2019</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie ( <i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i> )
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GFC	Geometrischer Änderungsfaktor ( <i>Geometric Fold Change</i> )
GFCR	Geometrisches Änderungsverhältnis ( <i>Geometric Fold Change Ratio</i> )
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
HRDB	<i>Heart Rate to Deep Breathing</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>

---

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

---

IRR	Infusionsbedingte Reaktion ( <i>Infusion-Related Reaction</i> )
IRS	<i>Interactive Response System</i>
ISR	Reaktion an der Injektionsstelle ( <i>Injection Site Reaction</i> )
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
LS	<i>Least Squares</i>
M	Methionin
Max	Maximum
mBMI	<i>modified Body Mass Index</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min	Minimum
mITT	<i>modified Intention-To-Treat</i>
MMRM	<i>Mixed-effects Model for Repeated Measures</i>
mNIS+7	<i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NCS	<i>Nerve Conduction Studies</i>
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
Norfolk-QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PBP	Lageabhängiger Blutdruck ( <i>Postural Blood Pressure</i> )
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
QST	<i>Quantitative Sensory Testing</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Absolute Risikoreduktion
R-ODS	<i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )

---

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

---

SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardised MedDRA Query</i>
SNAP	Sensorisches Nervenaktionspotenzial
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T10MWT	<i>Timed 10-Meter Walk Test</i>
TTR	Transthyretin
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V	Valin
V30M	Valin30Methionin
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **4 Modul 4 – allgemeine Informationen**

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

In diesem Nutzendossier wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vutrisiran (Amvuttra®) in dem folgenden Anwendungsgebiet untersucht: Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1]. Bei Vutrisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [2], für das die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Dabei wird der Zusatznutzen von Vutrisiran im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Patisiran“ abgeleitet. Bei der Herleitung der zVT kommt Alnylam zu einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) abweichenden Einschätzung. Der G-BA hat als zVT für Vutrisiran in Abhängigkeit der Polyneuropathie-Stadien Tafamidis (nur bei einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie des Stadiums 1) oder Patisiran (für eine hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie des Stadiums 1 oder 2) festgelegt [3]. Alnylam folgt hierbei nicht der Auffassung des G-BA, dass Tafamidis eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1 darstellt (für eine detaillierte Begründung siehe Modul 3.1). Auf Basis der verfügbaren Evidenz zieht Alnylam zur Ableitung des Zusatznutzens von Vutrisiran die pivotale Studie HELIOS-A heran, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Damit operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit dem Studienkomparator Patisiran und setzt so die vom G-BA festgelegte zVT um. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Vutrisiran bleibt die abweichende Festlegung der zVT durch Alnylam daher ohne Konsequenz.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die in randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) untersucht wurden.

Insgesamt ergibt sich daraus die folgende Fragestellung: Welches Ausmaß und Wahrscheinlichkeit hat der Zusatznutzen von Vutrisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 im Vergleich zu Patisiran, insbesondere unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte, die in RCT untersucht wurden?

##### **Datenquellen**

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Vutrisiran wurden RCT als bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen, die gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe 1b entsprechen.



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

Um sicherzustellen, dass die Bewertung anhand eines umfassenden Studienpools erfolgt, wurden eine systematische Literaturrecherche und eine Studienregisterrecherche durchgeführt.

Bei diesen Recherchen wurde im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet von Vutrisiran eine relevante Studie identifiziert. Dabei handelt es sich um die pivotale Phase 3-Studie HELIOS-A, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Die kontrollierte randomisierte Phase für den Vergleich zwischen Vutrisiran und Patisiran beträgt in dieser Studie 18 Monate. Als Datenquelle zur Darstellung von Methodik und Ergebnissen wurde der Studienbericht [4] inklusive des Protokolls [5] und des statistischen Analyseplans (SAP) [6] herangezogen. Das Studiendesign ist in Anhang 4-E gemäß *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* dokumentiert. Über die prädefinierten Analysen hinaus wurden den Vorgaben des G-BA entsprechend *post-hoc* definierte Auswertungen vorgenommen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Studienpopulation</b>	E1: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	A1: Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet von Vutrisiran entsprechend
<b>Intervention</b>	E2: Therapie mit Vutrisiran gemäß Zulassung	A2: Keine Therapie mit Vutrisiran bzw. Therapie mit Vutrisiran nicht gemäß Zulassung
<b>Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	E3: Therapie mit Patisiran gemäß Zulassung	A3: Keine Therapie mit Patisiran bzw. Therapie mit Patisiran nicht gemäß Zulassung
<b>Endpunkte</b>	E4: Patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können
<b>Studientyp</b>	E5: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5: Studien, die nicht randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden
<b>Studiendauer</b>	E6: Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6: Studiendauer < 24 Wochen

---

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

---

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Publikationstyp</b>	E7: Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Volltextpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7: Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract, Short Survey, Case Report, unsystematische Übersichtsarbeit); Publikation nicht in deutscher oder englischer Sprache; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
a: Zur Begründung der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Erläuterungen in Modul 3.1 dieses Nutzendossiers verwiesen. hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; RCT, Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )		

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

Die Nutzenbewertung von Vutrisiran basiert auf der pivotalen Phase 3-Studie HELIOS-A. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, internationale, kontrollierte, offene Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Als RCT entspricht HELIOS-A gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe 1b und weist den höchsten Evidenzgrad für klinische Studien auf.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Studien- und auf Endpunktebene bewertet. Wie in Anhang 4-F und Abschnitt 4.3.1.2.2 dokumentiert, wird die Ergebnissicherheit auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auf Ebene der Endpunkte wird eine endpunktspezifische Einschätzung vorgenommen, die in Anhang 4-F sowie in der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3 detailliert begründet wird.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>) ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen [1].

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten und letztendlich bereits innerhalb von durchschnittlich etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod führt [7-10]. Ursächlich sind Mutationen im für Transthyretin (TTR) codierenden Gen, die Aminosäuresubstitutionen und somit Fehlfaltungen des bei gesunden Menschen als Homotetramer vorliegenden Proteins bedingen [11, 12]. Diese Fehlfaltungen vermindern die Stabilität der TTR-Homotetramere und begünstigen deren Dissoziation in partiell ungefaltete Dimere und Monomere, die letztlich als Amyloidfibrillen in unterschiedlichen Geweben aggregieren. Häufig betroffen sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen [8, 13]. Aufgrund des toxischen Effekts dieser Amyloid-Ablagerungen in den verschiedenen Geweben

---

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

und Organen des Körpers ist die hATTR-Amyloidose eine multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen Krankheitsbild, das durch entsprechend vielfältige Symptome gekennzeichnet ist [8, 13-16]. Das klinische Spektrum umfasst dabei neben einer Polyneuropathie und Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathien und Sehstörungen [8, 13, 14]. Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Selbständigkeit und somit in ihrem alltäglichen Leben als auch in ihrem Berufsleben limitiert [16-19]. Unbehandelt führt die Polyneuropathie zu einer fortschreitenden Einschränkung bis hin zu einem vollständigen Verlust der Mobilität und letztendlich zum Tod der Patienten [8, 20, 21].

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose, sondern auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung dieser aggressiv progredient verlaufenden Erkrankung angezeigt [7-10, 22-24]. So ist eine spezifische medikamentöse Therapie essentiell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern [21]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [8].

Die Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie wurde am 15.09.2022 durch die Europäische Kommission erteilt [2]. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt. Im hier vorliegenden Dossier wird zur Ableitung des Zusatznutzens die Wirksamkeit (Tabelle 4-2) und Sicherheit (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) von Vutrisiran im direkten Vergleich zur zVT Patisiran innerhalb der Studie HELIOS-A dargestellt [4]. Als prädefinierte Fragestellung dieser Studie wurde die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Bei der Studie APOLLO handelt es sich um die pivotale Studie für Patisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo sowie der *a priori* in der Studie HELIOS-A definierte Test auf Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber dem internen Studienkomparator Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels wird ergänzend berichtet.

### **Wirksamkeit**

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Vutrisiran und Patisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen.

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

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-A

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> zu Monat 18 Vutrisiran vs. Patisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik <sup>b</sup>		
mNIS+7 – Gesamtwert <sup>c</sup>	LS Mean Difference: -0,77 [-6,98; 5,44] Hedges' g: -0,05 [-0,42; 0,33]	0,8076
mNIS+7 – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,248 [0,810; 1,922]	0,2931
NIS – Gesamtwert <sup>c</sup>	LS Mean Difference: 0,42 [-4,64; 5,47] Hedges' g: 0,03 [-0,34; 0,40]	0,8708
NIS – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,521 [0,875; 2,642]	0,1133
Veränderung des Ernährungszustandes <sup>d</sup>		
mBMI	LS Mean Difference: 12,6 [-23,1; 48,4] Hedges' g: 0,1 [-0,2; 0,5]	0,4860
Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit) <sup>e</sup>		
T10MWT	LS Mean Difference: 0,038 [-0,059; 0,135] Hedges' g: 0,145 [-0,221; 0,511]	0,4408
T10MWT – Verbesserung (> 0 m/s)	RR: 1,338 [0,857; 2,090]	0,1756
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes <sup>f</sup>		
EQ-5D-VAS	LS Mean Difference: 4,8 [-0,3; 9,9] Hedges' g: 0,4 [-0,0; 0,7]	0,0667
EQ-5D-VAS – Verbesserung (≥ 15 Punkte)	RR: 2,338 [0,860; 6,355]	0,0735
Veränderung der Mobilität		
FAP-Stadium – Verbesserung	RR: 1,686 [0,207; 13,702]	0,6216
PND-Wert – Verbesserung	RR: 3,183 [0,610; 16,610]	0,1386
Veränderung der kardialen Symptomatik <sup>g</sup>		
NT-proBNP	GFCR: 0,931 [0,718; 1,207] Hedges' g: -0,101 [-0,466; 0,265]	0,5873
Troponin T	LS Mean Difference: -0,593 [-5,978; 4,793] Hedges' g: -0,040 [-0,413; 0,334]	0,8288
Troponin I	LS Mean Difference: -23,480 [-42,413; -4,547] Hedges' g: -0,402 [-0,779; -0,026]	0,0151

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

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> zu Monat 18 Vutrisiran vs. Patisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Veränderung des Invaliditätsgrades <sup>h</sup>		
R-ODS	LS <i>Mean Difference</i> : 0,2 [-1,7; 2,2] Hedges' g: 0,0 [-0,3; 0,4]	0,8094
Hospitalisierungen		
Jeglicher Ursache	RR: 0,628 [0,390; 1,011]	0,0776
Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	RR: 0,620 [0,220; 1,745]	0,3528
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität <sup>i</sup>		
Norfolk-QoL-DN – Gesamtwert <sup>c</sup>	LS <i>Mean Difference</i> : -2,7 [-9,2; 3,7] Hedges' g: -0,2 [-0,5; 0,2]	0,4012
Norfolk-QoL-DN – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,124 [0,798; 1,583]	0,4902
<p>a: Der Behandlungseffekt für kontinuierliche Analysen wird durch die LS <i>Mean Difference</i> bzw. das GFCR zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Der Behandlungseffekt für binäre Analysen wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.</p> <p>b: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik dar.</p> <p>c: Die Ergebnisse der Einzeldomänen des mNIS+7, des NIS und des Norfolk-QoL-DN werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 berichtet (mNIS+7: Tabelle 4-23; NIS: Tabelle 4-27; Norfolk-QoL-DN: Tabelle 4-56).</p> <p>d: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des Ernährungszustandes dar.</p> <p>e: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der Mobilität dar.</p> <p>f: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes dar.</p> <p>g: NT-proBNP – Werte &lt; 1 (GFC) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar. Troponin T und Troponin I – kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar.</p> <p>h: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des Invaliditätsgrades dar.</p> <p>i: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.</p> <p>EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); GFC, Geometrischer Änderungsfaktor (<i>Geometric Fold Change</i>); GFCR, Adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>); KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; mBMI, <i>modified Body Mass Index</i>; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND, <i>Polyneuropathy Disability</i>; R-ODS, <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>; RR, <i>Risk Ratio</i>; T10MWT, <i>Timed 10-Meter Walk Test</i></p>		

### Mortalität

In der Studie HELIOS-A wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst (siehe Tabelle 4-3).

### Morbidität

#### *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik*

Das zentrale Behandlungsziel bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [8]. Dementsprechend wurde in der Studie HELIOS-A anhand der Endpunkte *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) und *Neuropathy Impairment Score* (NIS) untersucht, welchen Behandlungseffekt Vutrisiran auf die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik hat. Mit dem NIS werden sensomotorische Fähigkeiten und Empfindungsverlust, mit dem mNIS+7 darüber hinaus Reizweiterleitungsstörungen und autonome Dysfunktionen der Patienten erfasst. Dabei zeigt sich zu Monat 18 eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran sowohl für den mNIS+7-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -0,77 [-6,98; 5,44], p-Wert = 0,8076) als auch für den NIS-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,42 [-4,64; 5,47], p-Wert = 0,8708). Vergleichbare Behandlungsergebnisse wurden auch bei der Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums für diese Endpunkte erzielt (mNIS+7: p-Wert = 0,2931; NIS: p-Wert = 0,1133). Die Stabilisierung der polyneuropathischen Symptome und damit ein Verhindern der Krankheitsprogression durch die Behandlung mit Vutrisiran zeigt sich in der geringen mittleren Veränderung im mNIS+7- und NIS-Gesamtwert sowie den Einzeldomänen im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-27).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurde unter Placebo eine deutliche Verschlechterung der polyneuropathischen Symptome im Vergleich zu einer Stabilisierung oder Verbesserung bei mit Vutrisiran behandelten Patienten beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 ist sowohl für den mNIS+7-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -28,55 [-34,00; -23,10], p-Wert =  $6,505 \times 10^{-20}$ ) als auch den NIS-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -22,75 [-27,74; -17,76], p-Wert =  $3,742 \times 10^{-16}$ ) sowie für die binäre Analyse der Verbesserung des mNIS+7-Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline (p-Wert =  $7,530 \times 10^{-11}$ ) statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran [4].

#### *Veränderung des Ernährungszustandes*

Der *modified Body Mass Index* (mBMI) spiegelt gastrointestinale Symptome der hATTR-Amyloidose wie die Malabsorption sowie eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems wider [25-27] und wird zur Erfassung der Krankheitsschwere sowie zur Bewertung des Fortschreitens der Erkrankung bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose empfohlen [8, 13]. Dabei ist der Abfall des mBMI, also eine Verschlechterung des Ernährungszustandes, stark mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert und prognostisch ungünstig [15, 25], wohingegen eine Zunahme des mBMI mit einer Verbesserung der neurologischen Funktion und der Lebensqualität der Patienten verbunden ist [25, 26]. Im 18-monatigen Behandlungszeitraum zeigt sich insgesamt eine Stabilisierung oder Verbesserung des Ernährungszustandes anhand des mBMI von Baseline bis Monat 18 für die Vutrisirangruppe, im Behandlungseffekt ergibt

---

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

sich dabei im Vergleich zu Patisiran kein statistisch signifikanter Unterschied (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 12,6 [-23,1; 48,4], p-Wert = 0,4860).

Dahingegen wurde bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO eine deutliche Verschlechterung des Ernährungszustandes unter Placebo beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran auf den mBMI ist im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 statistisch signifikant (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 140,7 [108,4; 172,9], p-Wert =  $4,159 \times 10^{-15}$ ) [4].

#### *Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit)*

Die Gehgeschwindigkeit gemessen anhand des *Timed 10-Meter Walk Test* (T10MWT) bildet die Mobilität eines Patienten ab [28]. Aufgrund des Fortschreitens der krankheitsbedingten Polyneuropathie und den damit einhergehenden Gehstörungen und Bewegungseinschränkungen sind Patienten mit einer hATTR-Amyloidose massiv in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Oftmals fällt es den betroffenen Patienten schwer, bereits kurze Strecken zur Selbstversorgung im Haushalt problemlos zu bewältigen [29], und es kommt zu wiederholten Stürzen [30]. Nach 18 Monaten zeigt sich eine Stabilisierung der Gehgeschwindigkeit bei Patienten unter Vutrisiran bzw. Patisiran im Vergleich zu Baseline, der Behandlungseffekt ist dabei miteinander vergleichbar (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,038 [-0,059; 0,135], p-Wert = 0,4408). Auch für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums wurde ein vergleichbarer Behandlungseffekt von Vutrisiran und Patisiran festgestellt (p = 0,1756).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO zeigt sich im Endpunkt T10MWT zu Monat 18 ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,239 [0,154; 0,325], p-Wert =  $1,207 \times 10^{-7}$ ), auch in der binären Analyse der Patienten mit einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (p-Wert =  $1,286 \times 10^{-7}$ ) [4].

#### *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes*

Die *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS) ist ein patientenberichtetes krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auch für diesen Endpunkt bestätigt sich der stabilisierende Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline. Es ergeben sich numerische Vorteile für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran, die Wirksamkeit ist aber auf Basis des p-Wertes vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 4,8 [-0,3; 9,9], p-Wert = 0,0667). Auch bei der binären Auswertung der EQ-5D-VAS wurde der positive Effekt für Patienten der Vutrisirangruppe beobachtet, in der 22,1 % eine Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zeigten, während eine Verbesserung für 9,5 % der Patienten in der Patisirangruppe berichtet wurde (p-Wert = 0,0735).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurde unter Placebo hingegen eine

---

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

Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu einer Stabilisierung bei mit Vutrisiran behandelten Patienten im Vergleich zu Baseline beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 ist statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 13,7 [8,7; 18,7], p-Wert =  $2,214 \times 10^{-7}$ ) [4].

#### *Veränderung der Mobilität*

Die Schwere der Polyneuropathie sowie ihre Auswirkungen auf die Mobilität der Patienten kann anhand der Familiären Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*, FAP) bzw. der *Polyneuropathy Disability* (PND) klassifiziert werden [8, 13, 15, 21, 31]. Wird ein Patient im Verlauf der Behandlung von zusätzlichen Hilfsmitteln (Gehhilfen oder Rollstuhl) abhängig, bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung, einhergehend mit massiven Einschränkungen der Mobilität und somit einem Wechsel in höhere FAP-Stadien oder zu einem höheren PND-Wert. Ein solcher Wechsel ist auch Ausdruck dafür, wie eingeschränkt die Erkrankten in ihrer Autonomie und ihrem alltäglichen Leben sind. Zu Monat 18 wurde eine Stabilisierung oder Verbesserung des FAP-Stadiums für 86,9 % Patienten unter Vutrisiran bzw. 88,1 % Patienten unter Patisiran beobachtet (siehe Tabelle 4-42), in Bezug auf den PND-Wert war dies für 77,9 % Patienten in der Vutrisirangruppe und 73,8 % Patienten in der Patisirangruppe der Fall (siehe Tabelle 4-43). Bei der binären Analyse hinsichtlich einer Verbesserung zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran für das FAP-Stadium (RR [95 %-KI]: 1,686 [0,207; 13,702], p-Wert = 0,6216) bzw. den PND-Wert (RR [95 %-KI]: 3,183 [0,610; 16,610], p-Wert = 0,1386).

#### *Veränderung der kardialen Symptomatik*

Auch wenn Patienten vorwiegend eine Polyneuropathie oder Kardiomyopathie entwickeln können, weisen die meisten Patienten im Laufe ihres Lebens beide Manifestationen und damit einen gemischten Phänotyp auf [8, 13, 32]. Die Beurteilung der kardialen Manifestation erfolgt unter anderem mittels der kardialen Biomarker N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP), Troponin T und Troponin I und hat einen hohen Stellenwert in der Überwachung des Fortschreitens der Erkrankung, da die Kardiomyopathie eine der Haupttodesursachen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose ist [20]. Insgesamt zeigte sich nach 18 Monaten eine Stabilisierung der kardialen Symptomatik bei Patienten unter Vutrisiran bzw. Patisiran anhand des NT-proBNP und Troponin T im Vergleich zu Baseline, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (NT-proBNP: p-Wert = 0,5873; Troponin T: p-Wert = 0,8288). Für den Endpunkt Troponin I wurde ebenfalls eine Stabilisierung im Vergleich zu Baseline unter Vutrisiran beobachtet, während die Serumkonzentration unter Patisiran zunahm. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -23,480 [-42,413; -4,547], p-Wert = 0,0151). Aufgrund des Hedges' g von -0,402 (95 %-KI: -0,779; -0,026) wird der Behandlungseffekt von Vutrisiran auf Troponin I im Ausmaß als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen eingeordnet.

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO in Bezug auf die kardiale Symptomatik



---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen  
anhand des NT-proBNP ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran zu Monat 18 (GFCR [95 %-KI]: 0,480 [0,383; 0,600], p-Wert =  $9,606 \times 10^{-10}$ ) [4].

#### *Veränderung des Invaliditätsgrades*

Durch die krankheitsbedingte, multisystemische Symptomatik der hATTR-Amyloidose erleben die betroffenen Patienten oftmals massive Einschränkungen in ihren alltäglichen Aktivitäten. Mittels des patientenberichteten *Rasch-Built Overall Disability Score* (R-ODS) werden krankheitsbedingte alltägliche Einschränkungen und damit der krankheitsbedingte Invaliditätsgrad erhoben [18, 33-36]. Wie auch für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D-VAS bestätigt sich für den R-ODS der stabilisierende Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit einer vergleichbaren Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran zu Monat 18 (LS Mean Difference [95 %-KI]: 0,2 [-1,7; 2,2], p-Wert = 0,8094).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO in Bezug auf den Invaliditätsgrad zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran zu Monat 18 (LS Mean Difference [95 %-KI]: 8,4 [6,5; 10,4], p-Wert =  $3,541 \times 10^{-15}$ ) [4].

#### *Hospitalisierungen*

Insgesamt wurde während des 18-monatigen Behandlungszeitraums eine niedrigere Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache in der Vutrisirangruppe im Vergleich zu Patisiran berichtet (RR [95 %-KI]: 0,628 [0,390; 1,011], p-Wert = 0,0776). Die Patienten in der Studie HELIOS-A weisen teilweise auch eine kardiale Beteiligung der hATTR-Amyloidose auf, und auch die Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ist unter Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran geringer (RR [95 %-KI]: 0,620 [0,220; 1,745], p-Wert = 0,3528).

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Mit Hilfe des Fragebogens *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk-QoL-DN) berichten die Patienten den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden anhand von Fragen zur Symptomatik und zu Alltagsaktivitäten [23, 24, 37-40]. Eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war sowohl unter Vutrisiran als auch unter Patisiran im Vergleich zu Baseline zu beobachten, der Behandlungseffekt in Bezug auf den Norfolk-QoL-DN zu Monat 18 ist vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (LS Mean Difference [95 %-KI]: -2,7 [-9,2; 3,7], p-Wert = 0,4012). Auch in den Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN zeigte sich dieser stabilisierende Effekt von Vutrisiran auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, und auch hier ist die Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen jeweils vergleichbar (siehe Tabelle 4-56). In der binären Analyse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes wird ebenfalls eine vergleichbare Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung von Baseline zu Monat 18 unter Vutrisiran und Patisiran berichtet (p-Wert = 0,4902).

Dahingegen wurde bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO nach 18 Monaten eine deutliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Placebo im Vergleich zu Baseline beobachtet. Für den Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert ergibt sich ein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen  
 statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -21,0 [-27,1;-14,9], p-Wert =  $1,844 \times 10^{-10}$ ), auch in Bezug auf die Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN und die binäre Analyse von Patienten mit einer verbesserten Lebensqualität (p-Wert =  $9,368 \times 10^{-11}$ ) [4].

#### Zwischenfazit zur Wirksamkeit von Vutrisiran

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-A zum Vergleich des Behandlungseffekts von Vutrisiran und Patisiran auf patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verdeutlichen die hohe Wirksamkeit von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie [41]. Dabei zeigt sich für Vutrisiran ein mit Patisiran mindestens vergleichbarer Behandlungserfolg, im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO ergeben sich ausnahmslos statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Vutrisiran. Für die Veränderung der kardialen Symptomatik wird darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf den Endpunkt Troponin I festgestellt, der einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vutrisiran entspricht.

#### **Sicherheit**

Die nachfolgende Tabelle 4-3 und die Tabelle 4-4 fassen die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Vutrisiran und Patisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimension Sicherheit zusammen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
<b>Gesamtraten UE</b>		
UE jeglichen Schweregrades	0,999 [0,946; 1,056]	0,9773
Nicht-schwere UE	1,016 [0,942; 1,095]	0,6867
Schwere UE	0,409 [0,232; 0,719]	0,0019
SUE	0,612 [0,387; 0,968]	0,0360
Todesfälle	In der Vutrisirangruppe wurden 2 (1,6 %) und in der Patisirangruppe 3 (7,1 %) Todesfälle <sup>b</sup> berichtet.	
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,344 [0,072; 1,641]	0,1807
<b>SOC und PT</b>		
UE jeglichen Schweregrades		
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,230 [0,068; 0,774]	0,0176
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,103 [0,030; 0,357]	0,0003

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

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,017 [0,001; 0,278]	0,0044
Schwere UE		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,246 [0,082; 0,733]	0,0119
SUE		
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,387 [0,160; 0,939]	0,0358
PT: Zellulitis an der Infusionsstelle	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.</p> <p>b: Darstellung unabhängig vom Zeitpunkt des tödlichen Ereignisses, d. h. es sind auch Ereignisse dargestellt, die später als 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche <sup>b</sup>		
Jeglichen Schweregrades	0,344 [0,117; 1,010]	0,0521
Nicht-schwere Ereignisse	0,344 [0,117; 1,010]	0,0521
Herzinsuffizienz – enger Umfang		
Jeglichen Schweregrades	0,301 [0,116; 0,780]	0,0135
Nicht-schwere Ereignisse	0,275 [0,078; 0,978]	0,0461
Schwere Ereignisse	0,459 [0,107; 1,967]	0,2943
Schwerwiegende Ereignisse	0,275 [0,078; 0,978]	0,0461

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

Studie <b>HELIOS-A</b>	<b>Behandlungseffekt<sup>a</sup></b> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
<b>Torsade de Pointes/QT-Verlängerung</b>		
Jeglichen Schweregrades	2,410 [0,571; 10,166]	0,2311
Nicht-schwere Ereignisse	2,066 [0,482; 8,853]	0,3286
Schwere Ereignisse	1,748 [0,086; 35,691]	0,7167
Schwerwiegende Ereignisse	3,146 [0,173; 57,241]	0,4387
<b>Akutes Nierenversagen</b>		
Jeglichen Schweregrades	0,861 [0,173; 4,271]	0,8543
Nicht-schwere Ereignisse	1,377 [0,158; 11,977]	0,7719
Schwere Ereignisse	0,344 [0,022; 5,383]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774
<b>Maligne oder unspezifizierte Tumoren<sup>b</sup></b>		
Jeglichen Schweregrades	3,846 [0,217; 68,106]	0,3584
Nicht-schwere Ereignisse	3,846 [0,217; 68,106]	0,3584
Schwerwiegende Ereignisse	1,748 [0,086; 35,691]	0,7167
<b>Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten<sup>b</sup></b>		
Jeglichen Schweregrades	5,943 [0,350; 100,804]	0,2172
Nicht-schwere Ereignisse	5,943 [0,350; 100,804]	0,2172
<b>Herzrhythmusstörungen</b>		
Jeglichen Schweregrades	3,443 [1,108; 10,698]	0,0326
Nicht-schwere Ereignisse	4,820 [1,199; 19,370]	0,0267
Schwere Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774
Schwerwiegende Ereignisse	2,066 [0,256; 16,663]	0,4959
<b>UE im Zusammenhang mit COVID-19 – benutzerdefinierte Abfrage</b>		
Jeglichen Schweregrades	1,377 [0,304; 6,229]	0,6778
Nicht-schwere Ereignisse	2,410 [0,305; 19,016]	0,4040
Schwere Ereignisse	0,344 [0,022; 5,383]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774

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

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen		
Jeglichen Schweregrades	0,489 [0,306; 0,783]	0,0029
Nicht-schwere Ereignisse	0,489 [0,306; 0,783]	0,0029
Schwere Ereignisse	0,117 [0,005; 2,807]	0,1854
Schwerwiegende Ereignisse	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.</p> <p>b: Schwere und/oder schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet.</p> <p>COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>); KI, Konfidenzintervall; RR, <i>Risk Ratio</i>; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>		

### Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unter Vutrisiran und Patisiran traten in der Studie HELIOS-A vergleichbar viele unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades bzw. nicht-schwere UE auf, und dementsprechend ist auch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,9773 bzw. 0,6867). Dagegen wurden schwere UE unter Vutrisiran für nur 15,6 % der Patienten berichtet, während der Anteil unter Patisiran mit 38,1 % der Patienten deutlich höher lag. Aus diesem Unterschied ergibt sich für das Auftreten schwerer UE ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI: 0,409 [0,232; 0,719], p-Wert = 0,0019). Diese für den Patienten bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen begründet gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vutrisiran.

Auch für schwerwiegende UE (SUE) werden mit 26,2 % der Patienten in der Vutrisirangruppe und 42,9 % der Patienten in der Patisirangruppe statistisch signifikante Unterschiede beobachtet (RR [95 %-KI]: 0,612 [0,387; 0,968], p-Wert = 0,0360). Aufgrund dieser relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen lässt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen für Vutrisiran ableiten.

Insgesamt wurden in der randomisiert kontrollierten Studienphase bis Monat 18 fünf Todesfälle in der Studie HELIOS-A berichtet – in der Vutrisirangruppe verstarben 2 (1,6 %) Patienten, unter Patisiran waren dies 3 (7,1 %) Patienten. Für keinen der Todesfälle wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt, und die Todesursache ist bei allen Patienten auf die Grunderkrankung oder andere Faktoren zurückzuführen [4, 41].

Die Abbruchrate aufgrund von UE war in beiden Behandlungsgruppen mit 2,5 % unter Vutrisiran bzw. 7,1 % unter Patisiran gering, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,1807). Für keines dieser Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt [4, 41].

---

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

### Spezifische Ereignisse differenziert nach SOC und PT

Allgemein stimmte die Mehrheit aller UE mit solchen Ereignissen überein, die üblicher Weise bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose beobachtet werden [4, 41].

Bei der Analyse der spezifischen UE jeglichen Schweregrades ergeben sich statistisch relevante Unterschiede ausschließlich zugunsten von Vutrisiran: *System Organ Class* nach MedDRA (SOC) „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (RR [95 %-KI]: 0,230 [0,068; 0,774], p-Wert = 0,0176), SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (RR [95 %-KI]: 0,103 [0,030; 0,357], p-Wert = 0,0003) bzw. *Preferred Term* nach MedDRA (PT) „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (RR [95 %-KI]: 0,017 [0,001; 0,278], p-Wert = 0,0044).

Auch für spezifische schwere UE und SUE zeigen sich ausschließlich Vorteile auf Ebene der SOC und PT. Konkret besteht für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowohl auf Ebene der schweren UE (RR [95 %-KI]: 0,246 [0,082; 0,733], p-Wert = 0,0119) als auch der SUE (RR [95 %-KI]: 0,387 [0,160; 0,939], p-Wert = 0,0358) ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran. Außerdem wird ein statistisch signifikanter Vorteil auf Ebene der SUE zugunsten von Vutrisiran für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, den PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ und den PT „Zellulitis an der Infusionsstelle“ festgestellt (jeweils RR [95 %-KI]: 0,050 [0,003; 0,947], p-Wert = 0,0459).

Aus diesen spezifischen UE lässt sich insgesamt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten, der den Zusatznutzen von Vutrisiran auf Ebene der Gesamtraten für schwere UE und SUE in seinem Ausmaß unterstreicht.

### Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Auf Ebene der Gesamtraten der UE von speziellem Interesse (UESI) wurden überwiegend keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Vutrisiran und Patisiran beobachtet.

Patienten mit einer hATTR-Amyloidose haben häufig eine kardiale Beteiligung, sodass im Rahmen der UESI kardiale Ereignisse untersucht wurden. Für die *Standardised MedDRA Query* (SMQ) „Herzinsuffizienz“ besteht für Ereignisse jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,301 [0,116; 0,780], p-Wert = 0,0135), und ein solcher Unterschied wird auch für nichtschwere und schwerwiegende Ereignisse innerhalb dieses UESI festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,275 [0,078; 0,978], p-Wert = 0,0461). Für die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ wurde kein Behandlungsunterschied beobachtet, in der Vutrisirangruppe gab es keine bestätigten Torsade de Pointes, und die meisten Ereignisse hatten eine milde oder moderate Ausprägung [4]. Für den *High Level Group Term* (HLGT) „Herzrhythmusstörungen“ ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Nachteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 3,443 [1,108; 10,698], p-Wert = 0,0326), allerdings waren die meisten Ereignisse von milder oder moderater Natur, für schwere und schwerwiegende Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,9774 bzw. 0,4959). Für die Mehrheit der Patienten mit einer Herzrhythmusstörung in der Vutrisirangruppe wurde darüber hinaus eine kardiale Amyloidose zu Baseline berichtet [42]. Die Art der kardialen

---

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

Ereignisse inklusive der Herzrhythmusstörungen stimmt dabei mit der Grunderkrankung der Patienten überein [4], und die Ergebnisse in Bezug auf die Herzrhythmusstörungen können im Gesamtkontext der UE, der schweren UE, der SUE und der UESI als Zufallsbefunde erklärt werden. Insgesamt ergibt sich daher aus den im Rahmen der UESI untersuchten kardialen Ereignisse weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Vutrisiran.

Im Gegensatz zur subkutanen Gabe von Vutrisiran erfolgt die Anwendung von Patisiran als intravenöse Infusion, die zeitintensiv ist und eine regelmäßige Prämedikation erfordert, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (*Infusion-Related Reaction*, IRR) zu minimieren [1, 43]. Im Rahmen einer *post-hoc* definierten Analyse zeigt sich für UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden bzw. der Prämedikation ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,489 [0,306; 0,783], p-Wert = 0,0029), auch auf Ebene der nicht-schweren (RR [95 %-KI]: 0,489 [0,306; 0,783], p-Wert = 0,0029) und schwerwiegenden Ereignisse (RR [95 %-KI]: 0,050 [0,003; 0,947], p-Wert = 0,0459). Im Gesamtkontext der Ergebnisse für die einzelnen Schweregrade und aufgrund der *post-hoc* definierten Analyse wird aus diesen Ergebnissen ein Zusatznutzen abgeleitet, der in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

### ***Nichtunterlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf den Serum-TTR-Spiegel***

Ein sekundäres Studienziel der Studie HELIOS-A war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels. Die zeitlich gemittelte prozentuale Reduktion der TTR-Talspiegel bis Monat 18 betrug 84,7 % unter Vutrisiran bzw. 80,6 % unter Patisiran [1, 42]. Ähnliche Ausmaße der TTR-Reduktion wurden in der Vutrisirangruppe unabhängig von Genotyp, vorheriger Medikation mit TTR-Stabilisatoren, Gewicht, Geschlecht, Alter oder Abstammung erzielt [1]. Dabei wurde im Vergleich zu dem *a priori* definierten Kriterium (siehe Anhang 4-E) auch der formale Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran erbracht: Die prozentuale Reduktion der Serum-TTR-Spiegel in der Vutrisirangruppe war bis Monat 18 der Reduktion im Patisiran-Referenzarm der Studie mit einem medianen Unterschied von 5,3 % (95 %-KI: 1,2 %; 9,3 %) nicht unterlegen [1, 42]. Die für Vutrisiran zum Einsatz kommende Kombination der Technologien *Enhanced Stabilization Chemistry* (ESC) und N-Acetylgalactosamin (GalNAc) als ESC-GalNAc-Konjugat (siehe auch Modul 2) ermöglicht also ein vergleichbares Ausmaß der TTR-Reduktion trotz der sehr viel selteneren Applikation von Vutrisiran alle drei Monate im Vergleich zur dreiwöchigen Anwendung von Patisiran. Dabei kann Vutrisiran einfach subkutan und ohne die Notwendigkeit einer Prämedikation verabreicht werden, während die Gabe von Patisiran als intravenöse Infusion unter Anwendung einer Prämedikation mit Kortikosteroiden, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern erfolgen muss [1, 43].

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

In der pivotalen Studie HELIOS-A konnte gezeigt werden, dass Vutrisiran hochwirksam bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist. Dies zeigt sich nicht nur in den prädefinierten Analysen zur Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf den Serum-TTR-Spiegel und den Vergleich mit der externen Placebogruppe der

---

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

Studie APOLLO [41], sondern darüber hinaus auch in den für dieses Dossier *post-hoc* berechneten Analysen des direkten Wirksamkeitsvergleichs zwischen Vutrisiran und Patisiran. Hier konnte ausnahmslos für alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte ein mit der zVT Patisiran mindestens vergleichbarer Behandlungseffekt von Vutrisiran festgestellt werden. Für die Veränderung der kardialen Symptomatik anhand des Endpunkts Troponin I zeigt sich darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil, der gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender Symptome darstellt und im Ausmaß einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Wirksamkeit von Vutrisiran gegenüber Patisiran begründet.

Darüber hinaus weist Vutrisiran ein gutes Sicherheitsprofil auf [41]. Gegenüber der zVT Patisiran wird hierbei auf Basis der schweren UE und SUE eine für den Patienten therapierelevante Verbesserung unter Vutrisiran erreicht, die sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene spezifischer Ereignisse besteht. Diese für den Patienten bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen begründet gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vutrisiran. Darüber hinaus konnte auf Basis einer *post-hoc* definierten Analyse gezeigt werden, dass im Vergleich zu Patisiran der Wegfall der Prämedikation unter Vutrisiran zu einer patientenrelevanten Vermeidung von UE und damit zu einem in seinem Ausmaß nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Vutrisiran führt.

Insgesamt stellt Vutrisiran (Amvuttra®) also eine hochwirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich durch eine Stabilisierung oder Verbesserung des Krankheitsbildes inklusive der polyneuropathischen Symptomatik sowie der Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline auszeichnet. Dabei zeigt Vutrisiran eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit mit Patisiran, dem bisher einzigen Wirkstoff, der zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie führt [23, 44]. Gleichzeitig werden für Vutrisiran dabei aber patientenrelevante Vorteile im Sicherheitsprofil gegenüber Patisiran beobachtet. Darüber hinaus erfolgt die Gabe von Vutrisiran über eine einfache subkutane Anwendung mit einem dreimonatigen Dosierungsintervall und einer fixen Dosis, und es fallen weder Prämedikationen noch ein aufwändiges Monitoring an [1]. Daher stellt Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich auch in der Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ausdrückt.

Bei der der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegenden pivotalen Studie HELIOS-A handelt es sich um eine qualitativ hochwertige RCT der bestmöglichen Evidenzstufe Ib, für die auf Studienebene insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial besteht. Darüber hinaus ergeben sich weder Einschränkungen bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, noch schränken die Subgruppenanalysen die Aussagen für die Gesamtpopulation ein. Daher wird die Aussagesicherheit der Studie HELIOS-A zusammenfassend als hoch bewertet, es besteht insgesamt ein Hinweis für die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Vutrisiran.



---

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

In der Gesamtschau der klinischen Evidenz auf Basis der Studie HELIOS-A ergibt sich für Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>) im Vergleich zur zVT Patisiran ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1]. Bei Vutrisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [2], für das Alnylam angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Die Zulassung für Vutrisiran im genannten Anwendungsgebiet wurde am 15.09.2022 durch die Europäische Kommission erteilt [2]. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt. Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

- Welchen Zusatznutzen hat Vutrisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 im Vergleich zur zVT Patisiran auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten, die in einer RCT erhoben wurden?

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird im hier vorliegenden Dossier die pivotale Phase 3-Studie HELIOS-A herangezogen, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden [4].

### **Patientenpopulation**

Gemäß der Fachinformation für Vutrisiran (Amvuttra®) [1] handelt es sich bei der Patientenpopulation um erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre), die aufgrund einer Mutation im *TTR*-Gen an einer hATTR-Amyloidose mit resultierender Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 leiden.

### **Intervention**

Vutrisiran wird zur Behandlung der hATTR-Amyloidose gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 mg einmal alle drei Monate subkutan verabreicht. Amvuttra® ist eine Fertigspritze mit 25 mg Vutrisiran in 0,5 mL Lösung [1].

### **Vergleichstherapie**

Für dieses Anwendungsgebiet wird die folgende zVT herangezogen:

- Patisiran

Damit kommt Alnylam zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung der zVT [3], die aber, wie nachfolgend erläutert, ohne Konsequenz für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Vutrisiran bleibt.

Alnylam hat für den Wirkstoff Vutrisiran am 15.10.2021 eine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 05.01.2022 unter der Vorgangsnummer 2021-B-374 statt [3]. Im Rahmen dieser Beratung wurde die zVT für Vutrisiran durch den G-BA in Abhängigkeit der Stadien der Polyneuropathie wie folgt bestimmt:

- „Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Patisiran“ [3]

Alnylam zieht zur Ableitung des Zusatznutzens von Vutrisiran die pivotale Studie HELIOS-A heran. Damit operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit dem Studienkomparator Patisiran und setzt daher die vom G-BA festgelegte zVT um. Dabei folgt Alnylam jedoch nicht der Auffassung des G-BA, dass Tafamidis eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1 darstellt (für eine detaillierte Begründung siehe Modul 3.1). Dies hat keine Auswirkung auf die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Vutrisiran.

### **Endpunkte**

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

- Morbidität:
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

---

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

- Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS
- Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI
- Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS
- Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes
- Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentrationen des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I
- Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS
- Hospitalisierungen (aus jeglichem Grund, aus kardiovaskulären Gründen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN
- Nebenwirkungen
  - Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
  - Auftreten von SUE
  - Auftreten von UE, die zum Tod führten
  - Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten
  - Auftreten von UESI, differenziert nach Schweregrad

### **Studientyp und Studiendauer**

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

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Studienpopulation</b>	E1: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	A1: Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet von Vutrisiran entsprechend
<b>Intervention</b>	E2: Therapie mit Vutrisiran gemäß Zulassung	A2: Keine Therapie mit Vutrisiran bzw. Therapie mit Vutrisiran nicht gemäß Zulassung
<b>Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	E3: Therapie mit Patisiran gemäß Zulassung	A3: Keine Therapie mit Patisiran bzw. Therapie mit Patisiran nicht gemäß Zulassung
<b>Endpunkte</b>	E4: Patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können
<b>Studientyp</b>	E5: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5: Studien, die nicht randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden
<b>Studiendauer</b>	E6: Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6: Studiendauer < 24 Wochen
<b>Publikationstyp</b>	E7: Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Volltextpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7: Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract, Short Survey, Case Report, unsystematische Übersichtsarbeit); Publikation nicht in deutscher oder englischer Sprache; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Zur Begründung der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Erläuterungen in Modul 3.1 dieses Nutzendossiers verwiesen.</p> <p>hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; RCT, Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>		

**Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien*****Population (E1/A1)***

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird Vutrisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [1].

***Intervention (E2/A2)***

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

***Vergleichsintervention (E3/A3)***

Alnylam operationalisiert die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit dem Studienkomparator Patisiran der Studie HELIOS-A und setzt daher die vom G-BA festgelegte zVT um (für eine Begründung zur Wahl der zVT siehe Modul 3.1) [3]. Patisiran wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht mittels intravenöser Infusion einmal alle drei Wochen verabreicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 100$  kg beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg [43].

***Endpunkte (E4/A4)***

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

***Studientyp (E5/A5)***

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

***Studiendauer (E6/A6)***

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

***Publikationstyp (E7/A7)***

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

---

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

### 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.

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

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

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank am 19.08.2022 durchgeführt. Die Suche diente der Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-5).

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

Eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken erfolgte nicht.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel->



---

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

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

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

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

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

Zur Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, wurden gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA am 18.08.2022 die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) durchsucht. Die Suchstrategie wurde basierend auf einer Recherche nach der Intervention für jedes Studienregister adaptiert und entsprechend in Anhang 4-B dokumentiert.

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

---

<sup>1</sup> [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html)

---

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

Eine zusätzliche Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern erfolgte nicht.

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

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

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

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Es wurde am 19.08.2022 zusätzlich nach Ergebnisberichten zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran, die im Rahmen der Informationsbeschaffung (bibliographische Literaturrecherche, Studienregistersuche) identifiziert wurden, auf der Internetseite des G-BA gesucht. Hierbei wurde die Schlagwörter „Vutrisiran“ und „Amvuttra“ verwendet.

---

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

---

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

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

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

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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

**B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

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

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

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

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

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

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

Dementsprechend wird in einem ersten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und in einem zweiten Schritt auf Endpunktebene für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Die Ergebnisse dieser Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 sowie in Anhang 4-F dokumentiert.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

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

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse 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.

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

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

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

---

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

*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.*

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Vutrisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 erfolgt anhand der pivotalen Phase 3-Studie HELIOS-A.

### **Patientencharakteristika**

In die Studie HELIOS-A wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit einer hATTR-Amyloidose mit dokumentierter TTR-Mutation und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 eingeschlossen.

Es wurden die folgenden wesentlichen demographischen Daten und Krankheitscharakteristika zu Baseline erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Körpergröße, Gewicht und *Body Mass Index* (BMI)
- Jahre seit Diagnose der hATTR-Amyloidose
- Alter bei erstmaligem Einsetzen von Symptomen der hATTR-Amyloidose
- NIS zu Baseline
- FAP-Stadium zu Baseline
- PND-Wert zu Baseline
- Genotyp
- *Early-onset-V30M-Mutation* (< 50 Jahre)

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

- Vorhergehende Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren
- *Karnofsky Performance Status (KPS)*
- Kardiale Subpopulation
- *New York Heart Association (NYHA)* -Klasse
- NT-proBNP

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen. Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

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

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-A
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.</li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7</li> <li>• Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS</li> <li>• Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI</li> <li>• Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS</li> <li>• Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes</li> <li>• Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentrationen des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I</li> <li>• Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS</li> <li>• Hospitalisierungen</li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN</li> </ul>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Todesfälle</li> </ul> </li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad</li> </ul>

EQ-5D-VAS, *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale*; FAP, *Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (Familial Amyloidotic Polyneuropathy)*; mBMI, *modified Body Mass Index*; mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score +7*; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; Norfolk-QoL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP, *N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid*; PND, *Polyneuropathy Disability*; R-ODS, *Rasch-Built Overall Disability Score*; T10MWT, *Timed 10-Meter Walk Test*

**Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7***Operationalisierung*

Die sensomotorische Beeinträchtigung ist ein maßgebliches Merkmal der Polyneuropathie von Patienten, die unter einer hATTR-Amyloidose leiden. Die krankheitsbedingte Polyneuropathie resultiert in motorischen, sensorischen und autonomen Beschwerden, welche meist symmetrisch, längenabhängig und anfangs vornehmlich in den unteren Gliedmaßen auftreten [13, 45, 46]. Zur Untersuchung der polyneuropathischen Symptomatik stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, mit denen mögliche neurologische Veränderungen detektiert und bewertet werden können. In den vergangenen Jahren wurden aufgrund der Komplexität der hATTR-Amyloidose verschiedene Instrumente, wie zum Beispiel der NIS oder der mNIS+7, zur neurologischen Bewertung verwendet und stetig weiterentwickelt, um adäquate Aussagen zum Krankheitsverlauf der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufenen und rasch fortschreitenden Polyneuropathie treffen zu können.

Durch die Erweiterung des NIS (Beschreibung des NIS siehe Seite 51) wurde der NIS+7 entwickelt. Bei dieser Weiterentwicklung zum NIS+7 wurden zunächst ergänzend zu der Subdomäne NIS-Sensation die Subdomänen *Nerve Conduction Studies*, Vibrationsdetektionsschwelle (*Vibration Detection Threshold*) und Herzfrequenzantwort auf tiefe Atmung (*Heart Rate Response to Deep Breathing*) zum NIS hinzugefügt. Der NIS+7 wiederum wurde durch die Weiterentwicklung dieser Komponenten, welche gezielt die sensorische Funktion der Patienten erfassen, modifiziert und zum mNIS+7 erweitert. Der mNIS+7 beschreibt daher, wie der NIS, die Neuropathie-bedingten Symptome der Muskelschwäche sowie der Muskelstreckreflexe und erfasst zudem spezifisch den durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufenen Empfindungsverlust, autonome Dysfunktionen und Reizweiterleitungsstörungen [45, 46].

Die neurologische Symptomatik wird beim mNIS+7 mit maximal 304 Punkten bewertet. Dabei zeigt ein höherer Gesamtwert eine stärker ausgeprägte Symptomatik an. Der mNIS+7 beinhaltet fünf Domänen, welche separat beurteilt werden und in Summe den Gesamtwert des mNIS+7 bilden [46]. Diese Domänen (Tabelle 4-7) werden im Folgenden genauer beschrieben.

Tabelle 4-7: Komponenten und Bewertung des mNIS+7 und des NIS

Erhebungsinstrument	Maximale Punktzahl	Komponenten (Maximale Punktzahl)
mNIS+7	304	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS-Weakness (192)</li> <li>• NIS-Reflexes (20)</li> <li>• <i>Quantitative Sensory Testing</i> (QST) einschließlich Berührungsdruk und Hitzeschmerz (80)</li> <li>• <math>\Sigma</math> <i>Nerve Conduction Studies</i> (NCS) (10) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ulnares Muskelsummenpotenzial (CMAP)</li> <li>○ Ulnares sensorisches Nervenaktionspotenzial (SNAP)</li> <li>○ Surales SNAP</li> <li>○ Tibiales CMAP</li> <li>○ Peroneales CMAP</li> </ul> </li> </ul>



---

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

---

Erhebungsinstrument	Maximale Punktzahl	Komponenten (Maximale Punktzahl)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lageabhängiger Blutdruck (PBP) (2)</li> </ul>
NIS	244	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS-Weakness (192)</li> <li>• NIS-Reflexes (20)</li> <li>• NIS-Sensation (32)</li> </ul>
CMAP, Ulnares Muskelsummenpotenzial ( <i>Compound Muscle Action Potential</i> ); mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i> ; NCS, <i>Nerve Conduction Studies</i> ; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i> ; PBP, Lageabhängiger Blutdruck ( <i>Postural Blood Pressure</i> ); QST, <i>Quantitative Sensory Testing</i> ; SNAP, Sensorisches Nervenaktionspotenzial		

- **NIS-Weakness:** Durch den NIS-Weakness werden die durch die Polyneuropathie verursachte Muskelschwäche sowie die daraus resultierenden Bewegungsstörungen bewertet. Der NIS-Weakness setzt sich zusammen aus der Summe der kranialen Nervenkomponenten (3. Hirnnerv, 6. Hirnnerv, Schwäche in Gesicht, Gaumen und Zunge) und der Komponenten der Muskelschwäche (Atmung, Nackenflexion, Schulterabduktion, Brachioradialis, Ellenbogenflexion und -extension, Handgelenksflexion und -extension, Fingerflexion und -spreizen, Daumenabduktion, Hüftflexion und -extension, Knieflexion und -extension, Knöchel Dorsiflexion und Plantarflexion, Zehenextension und -flexion). Die rechte und die linke Körperseite werden dabei separat untersucht und bewertet.

Der maximal erreichbare Wert für den NIS-Weakness liegt bei 192 Punkten. Für jede Komponente werden die Punkte wie folgt vergeben [5, 6]:

- 0 Punkte: normal
  - 1 Punkt: 25 % Schwäche
  - 2 Punkte: 50 % Schwäche
  - 3 Punkte: 75 % Schwäche
  - 3,25 Punkte: Bewegung entgegen der Schwerkraft
  - 3,5 Punkte: Bewegung ohne Schwerkraft
  - 3,75 Punkte: Muskelflimmern ohne Bewegung
  - 4 Punkte: Paralyse
- **NIS-Reflexes:** Durch den NIS-Reflexes werden die durch die Polyneuropathie verursachten Beeinträchtigungen der Reflexe bewertet. Der NIS-Reflexes wird gebildet aus der Summe der Reflexkomponenten Bizeps brachii, Trizeps brachii, Brachioradialis, Quadriceps femoris und Trizeps surae. Die rechte und die linke Körperseite werden dabei separat untersucht und bewertet.

Der maximal erreichbare Wert für den NIS-Reflexes liegt bei 20 Punkten. Für jede Komponente werden die Punkte wie folgt vergeben und Anpassungen an das Alter des

---

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

Patienten vorgenommen (z. B. wird die Abwesenheit von Reflexen bei Patienten > 60 Jahre als normal eingestuft) [5, 6]:

- 0 Punkte: normale Reflexe
  - 1 Punkt: verminderte Reflexe
  - 2 Punkte: abwesende Reflexe
- *Quantitative Sensory Testing* (QST): Durch die QST-Domäne wird das Empfindungsvermögen quantifiziert, indem der Hitzeschmerz und der Berührungsdruk an zehn verschiedenen Körperstellen auf einer Seite des Körpers untersucht und bewertet werden. Die Beeinträchtigung dieser Empfindungsaspekte wird durch die Abweichung vom Referenzwert in Perzentilen angegeben und dementsprechend in ein Punktesystem eingeordnet [5, 6].
    - 0 Punkte: < 95. Perzentile
    - 1 Punkt:  $\geq 95.$  – < 99. Perzentile
    - 2 Punkte:  $\geq 99.$  Perzentile

Der so erzielte Punktwert wird über die verschiedenen Körperstellen aufsummiert und zur Repräsentation beider Körperhälften mit dem Faktor 2 multipliziert.

- $\Sigma 5$  Nervenleitung bzw. Reizweiterleitung (*Nerve Conductions Studies*,  $\Sigma 5$  NCS): Die  $\Sigma 5$  NCS-Domäne gibt Aufschluss über die Weiterleitung des ulnaren Muskelsummenpotenzials (*Compound Muscle Action Potential*, CMAP), des ulnaren und suralen sensorischen Nervenaktionspotenzials (SNAP) sowie des tibialen und des peronealen CMAP. Die gemessenen Werte werden in Normalabweichungen der Perzentilwerte überführt. Dabei werden die Werte nach Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht adjustiert. Die resultierenden Perzentilwerte werden im Folgenden in ein Punktesystem eingeordnet [5, 6]:
  - 0 Punkte: > 5. Perzentile
  - 1 Punkt:  $\leq 5.$  – > 1. Perzentile
  - 2 Punkte:  $\leq 1.$  Perzentile
- Lageabhängiger Blutdruck (*Postural Blood Pressure*, PBP): Der PBP wird gemessen, um die autonome Funktionalität zu erfassen. Dabei dient der PBP der Beurteilung des Risikos eines Orthostase-Syndroms, bei dem es durch den Wechsel in die aufrechte Körperlage zu Regulationsstörungen des Blutdrucks kommt. Veränderungen des PBP bei dem Wechsel in eine aufrechte Körperhaltung werden wie folgt in Punkte überführt [5, 6]:
  - 0 Punkte: Blutdruckabfall von < 20 mmHg
  - 1 Punkt: Blutdruckabfall von 20 mmHg bis < 30 mmHg
  - 2 Punkte: Blutdruckabfall von  $\geq 30$  mmHg

---

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

### *Validität*

Um die polyneuropathischen Beschwerden der an einer hATTR-Amyloidose erkrankten Patienten adäquat abzubilden, ist ein komplexes und gut validiertes Erhebungsinstrument unabdingbar. Die Validität der ursprünglich entwickelten NIS-Instrumente zur Erfassung neurologischer Beeinträchtigungen wurde vielfach dokumentiert [9, 47, 48]. Auch in der Indikation hATTR-Amyloidose kamen NIS-Instrumente bzw. Teilkomponenten der Instrumente zum Tragen und wurden vom G-BA als valide betrachtet [37, 49, 50].

Die Weiterentwicklung dieser Instrumente führte schlussendlich zu der Entwicklung des mNIS+7. Der mNIS+7 ermöglicht die präzise Erfassung der klinischen Manifestation der komplexen, durch die hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie und bildet dabei speziell den Empfindungsverlust, autonome Dysfunktionen sowie die Beeinträchtigungen in der Reizweiterleitung ab. Der mNIS+7 wurde anhand einer hATTR-Amyloidosekohorte entwickelt und getestet, sodass er als valides Erhebungsinstrument in dieser Indikation zu betrachten ist [45, 46].

### *Patientenrelevanz*

Der mNIS+7 dient der Erfassung und Bewertung der für die hATTR-Amyloidose charakteristischen Polyneuropathie-bedingten sensomotorischen Einschränkungen. Bei den Patienten entwickelt sich im Krankheitsverlauf durch die Polyneuropathie eine Muskelatrophie, wodurch diese an fortschreitender Muskelschwäche leiden. Aufgrund dessen erfahren sie in ihrem alltäglichen Leben massive Einschränkungen. Daher sind die betroffenen Patienten oftmals selbst bei vermeintlich kleinen Handgriffen des täglichen Lebens auf Unterstützung anderer angewiesen und benötigen beim Fortschreiten der Erkrankung Gehhilfen bzw. einen Rollstuhl zur Fortbewegung. Weiterhin leiden die Patienten unter dem sukzessiven Verlust der Reflexe und der Empfindungen im gesamten Körper. Dies führt bei Patienten zu Empfindungsstörungen gegenüber Druck, Schmerz, Kälte und Wärme, was beispielsweise zu Verbrennungen beim Waschen führen kann. Durch die krankheitsbedingte Polyneuropathie können auch autonome Dysfunktionen, wie beispielsweise Probleme bei der Regulation des Blutdrucks, auftreten. Aus diesem Grund können Patienten bei einem Positionswechsel vom Sitzen oder Liegen ins Stehen unter Schwindelgefühl, Ohrgeräuschen und im schlimmsten Fall unter einem Kreislaufkollaps (Synkope) leiden.

Die Untersuchung und Bewertung von Reizweiterleitung, Hirnnervenfunktion, motorischen Fähigkeiten der Gliedmaßen, Empfindungsstörungen sowie von autonomen Funktionen im Rahmen des mNIS+7 spiegeln die Polyneuropathie-bedingten sensomotorischen und autonomen Einschränkungen der Patienten entsprechend wider. Daher erfasst der mNIS+7 all diese Beschwerden der hATTR-Amyloidose und ermöglicht eine systematische quantitative Bewertung der krankheitsbedingten Symptome.

Insgesamt ist der mNIS+7 daher ein vielseitiges Erhebungsinstrument, mit dem die komplexen klinischen Manifestationen der krankheitsbedingten Polyneuropathie von Patienten mit hATTR-Amyloidose abgebildet und in ihrer Schwere beurteilt werden können.

***Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS****Operationalisierung*

Der NIS dient, wie zuvor erwähnt, der Erfassung und Bewertung der neurologischen Beeinträchtigung von Patienten mit hATTR-Amyloidose. Dieser gliedert sich in drei Domänen, welche wiederum separat beurteilt werden, auf (siehe Tabelle 4-7).

Die neurologische Symptomatik wird hier mit maximal 244 zu erreichenden Punkten bewertet. Dabei implizieren höhere Werte größere Beeinträchtigungen.

Im Folgenden werden die Teildomänen des NIS weiter erläutert, welche in Summe den Gesamtwert bilden:

- *NIS-Weakness*: Diese Domäne entspricht der des mNIS+7 und wurde bereits im oberen Abschnitt beschrieben.
- *NIS-Reflexes*: Diese Domäne entspricht der des mNIS+7 und wurde bereits im oberen Abschnitt beschrieben.
- *NIS-Sensation*: Durch den *NIS-Sensation* werden die durch die Polyneuropathie verursachten Empfindungsstörungen bewertet. Dabei werden diese Empfindungsstörungen in Fingern und Zehen bei Berührungsdruck, Nadelstichen, Vibration und Gelenkstellung bewertet. Die Bewertung wird sowohl für die rechte als auch für die linke Seite des Körpers durchgeführt und in ein Punktesystem überführt. Der maximal erreichbare Wert des *NIS-Sensation* liegt bei 32 Punkten. Für jede Komponente werden die Punkte wie folgt gegeben [5, 6]:
  - 0 Punkte: normale Empfindung
  - 1 Punkt: verminderte Empfindung
  - 2 Punkte: abwesende Empfindung

*Validität*

Der NIS ist ein verlässliches Instrument zur Erfassung der krankheitsbedingten Polyneuropathie, welches im Rahmen longitudinaler Studien zur diabetischen Polyneuropathie validiert wurde [51, 52]. Dabei ist der NIS das Ursprungsinstrument der heutigen NIS-Varianten (NIS+7, mNIS+7), der zunächst unter dem Namen *Neurologic Disability Score* (NDS) publiziert und später umbenannt wurde. Auch zur Beurteilung der Polyneuropathie, die durch die hATTR-Amyloidose bedingt ist, fand der NIS in seiner Gesamtheit oder in Teilkomponenten bereits Anwendung und wurde als valide anerkannt [37, 49, 50]. Somit erweist sich der NIS als aussagekräftiges und valides Instrument, um die Polyneuropathiebedingte Morbidität der hATTR-Amyloidose zu messen und um dessen Fortschreiten zu bewerten [45, 46, 51].

*Patientenrelevanz*

Ähnlich wie beim mNIS+7 spiegelt auch der NIS die neurologischen und sensomotorischen Beschwerden und die Änderung dieser Beschwerden während der Behandlung der Patienten

---

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

wider. Die Stabilisierung der neurologischen Symptomatik ist von großer Patientenrelevanz und daher ein wichtiges Ziel bei der Behandlung der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose. Da gezeigt werden konnte, dass durch den NIS die Schwere der durch die hATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie abgebildet werden kann [46, 49], ist eine durch den NIS angezeigte Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik als patientenrelevant zu betrachten.

### ***Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI***

#### *Operationalisierung*

Zur Erhebung des mBMI wird der BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m<sup>2</sup>]) der Patienten mit deren Serumalbumin-Spiegel [g/L] multipliziert [13]. Im Vergleich zum BMI kann so eine erhöhte Flüssigkeitsretention aufgrund von Ödemen kompensiert werden, die bei Patienten mit einer hATTR vermehrt auftreten können. Der mBMI spiegelt daher direkt den Ernährungszustand bzw. die Auszehrung des Patienten wider. Dabei impliziert ein mBMI-Wert von < 750 kg/m<sup>2</sup> g/L ein Untergewicht und ein Wert von < 600 kg/m<sup>2</sup> g/L eine Unterernährung eines Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und drückt somit gastrointestinale Symptome der Erkrankung wie die Malabsorption sowie eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems aus [25-27].

#### *Validität*

Die Messung des mBMI zur Bewertung der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufenen gastrointestinalen Symptomatik ist in der Indikation eine validierte Methode und wurde in verschiedenen klinischen Studien zu dieser Erkrankung verwendet [37, 44, 48, 49]. Daher wird die Untersuchung des mBMI zur Erfassung der Krankheitsschwere sowie dessen Überwachung zur Bewertung des Fortschreitens bzw. der Verschlechterung der Erkrankung bei Patienten mit hATTR-Amyloidose empfohlen [8, 13].

#### *Patientenrelevanz*

Aufgrund der hATTR-Amyloidose leiden die betroffenen Patienten in der Regel unter starken gastrointestinalen Störungen, die beim Fortschreiten der Erkrankung häufig mit Mangel- und Unterernährung einhergehen [26]. Der Abfall des mBMI spiegelt einen verschlechterten Ernährungszustand wider und ist stark mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert und prognostisch ungünstig [15, 25]. Dahingegen ist eine Zunahme des mBMI, also eine Verbesserung des Ernährungszustandes, mit einer Verbesserung der neurologischen Funktion und der Lebensqualität der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose verbunden und ist daher als patientenrelevant zu betrachten [25, 26].

### ***Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT***

#### *Operationalisierung*

Beim T10MWT werden die Patienten dazu angehalten, selbstständig ohne Hilfe einer anderen Person und so schnell wie möglich eine 10 Meter-Distanz zurückzulegen. Dabei wird die Geschwindigkeit gemessen [m/s], die die Patienten beim Überwinden dieser Distanz benötigen. Gehhilfen, die das Gehen der Patienten ohne Hilfe von außenstehenden Personen ermöglichen, sind dabei prinzipiell erlaubt.

---

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

### *Validität*

Die Gehgeschwindigkeit, welche anhand des T10MWT gemessen werden kann, bildet die Mobilität eines Patienten ab [28]. Der T10MWT fand bereits in verschiedenen Indikationen, insbesondere bei Patienten mit Schlaganfall, Hirntraumata und Neuropathien verschiedener Art, Verwendung [53-58]. Hierbei handelt es sich um Indikationen, bei denen die Mobilität der Patienten ähnlich wie bei Patienten mit Polyneuropathie, die durch die hATTR-Amyloidose verursacht wurde, durch die sensomotorischen Einschränkungen beeinträchtigt ist. In der Indikation der hATTR-Amyloidose ist der T10MWT auch nach Auffassung des G-BA ein validiertes Instrument zur Erfassung der Mobilität [59].

### *Patientenrelevanz*

Der T10MWT wurde bereits durch den G-BA in einem früheren Verfahren als patientenrelevanter und valider Endpunkt zur Bewertung der Mobilität von Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie anerkannt [59, 60].

Aufgrund des Fortschreitens der krankheitsbedingten Polyneuropathie und den damit einhergehenden Gehstörungen und Bewegungseinschränkungen sind die Patienten mit einer hATTR-Amyloidose massiv in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Oftmals fällt es den betroffenen Patienten schwer, bereits kurze Strecken zur Selbstversorgung im Haushalt (ca. zehn Meter) problemlos und in einer bestimmten Zeit zu bewältigen [29]. Ein Problem, das häufig auftritt und die Gehgeschwindigkeit der Patienten negativ beeinflusst, ist beispielsweise wiederholtes Fallen während des Gehens [30]. Durch das Aufrichten nach einem Sturz benötigen die Patienten mehr Zeit, um die Strecke zurückzulegen, weshalb die Gehgeschwindigkeit der Patienten insgesamt verlangsamt ist.

Die Aufrechterhaltung einer bestimmten Gehgeschwindigkeit der Patienten als Maß für die Mobilität ist von bedeutender Patientenrelevanz, da hierdurch sichergestellt ist, dass die Patienten eine Straße sicher überqueren ( $\geq 1,3$  m/s), Aktivitäten im Haushalt erledigen ( $\geq 1,3$  m/s) oder ihre Unabhängigkeit zur Selbstversorgung weitestgehend aufrechterhalten ( $\geq 0,7$  m/s) können [29]. Des Weiteren leiden die Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie teilweise unter starker Diarrhö [27], sodass auch hier die Aufrechterhaltung der Gehgeschwindigkeit von enormer Relevanz ist, damit die Patienten noch den rechtzeitigen Gang zur Toilette bewerkstelligen können. Daher stellt insgesamt betrachtet der T10MWT eine geeignete Messmethode dar, um die patientenrelevanten Veränderungen der Mobilität aufgrund der Schwere der durch die hATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie mittels der Veränderung der Gehgeschwindigkeit zu erfassen [61].

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

#### *Operationalisierung*

Um die Auswirkungen der Behandlung mit Vutrisiran auf die patientenrelevante Symptomatik der hATTR-Amyloidose zu untersuchen, wurde die visuelle Analogskala (VAS) des indikationsübergreifenden EQ-5D-Fragebogens verwendet. Mit der EQ-5D-VAS bewerten Patienten selbst ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand einer vertikalen Skala von

---

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

20 cm mit einem Wertebereich von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) [5].

### *Validität*

Die EQ-5D-VAS gilt als weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes und valides Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes aus Patientensicht und wurde für die deutsche Bevölkerung hinreichend validiert und ist ein vom G-BA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [60, 62]. Gemäß IQWiG-Methodenpapier und aktueller Dossievorlage (siehe Abschnitt 4.3.1.3) wird für die EQ-5D-VAS bei der Bewertung der klinischen Relevanz ein Wertunterschied von 15 % der Skalenspannweite, also von 15 Punkten, herangezogen [63].

### *Patientenrelevanz*

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

### ***Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes***

#### *Operationalisierung*

Die Schwere der Polyneuropathie sowie ihre Auswirkungen auf die Mobilität der Patienten kann durch die FAP-Stadien klassifiziert werden [8, 13, 15, 21, 31]. Daher werden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit einer fortgeschrittenen Polyneuropathie einem höheren FAP-Stadium zugeordnet. Höhere FAP-Stadien gehen dabei mit stärkeren Einschränkungen der patientenindividuellen Mobilität einher. Es erfolgt eine Einteilung in vier verschiedene FAP-Stadien [5]:

- Stadium 0: Asymptomatisch
- Stadium 1: Patienten sind ohne Hilfsmittel gehfähig; Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert
- Stadium 2: Patienten sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen; Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik
- Stadium 3: Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig; Generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik in allen Gliedmaßen

Wenn ein Patient folglich während eines Beobachtungszeitraumes zur eigenständigen Mobilität auf zusätzliche Hilfsmittel (Gehhilfen oder Rollstuhl) angewiesen ist (FAP-Stadium 2 oder 3), vorher aber in der Lage war, sich selbstständig und ohne Gehhilfen zu bewegen (FAP-Stadium 1), liegt ein Wechsel in ein höheres FAP-Stadium vor.

Ein weiterer Wert zur Bewertung der Mobilität der Patienten mit Polyneuropathie aufgrund einer hATTR-Amyloidose ist der PND-Wert [8, 13, 21]. Hier erfolgt die Bewertung der

---

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

Mobilität der Patienten ähnlich zur FAP-Klassifizierung anhand der Gehfähigkeit des Patienten. Allerdings wird hier eine Einteilung in sechs verschiedene Werte vorgenommen [5]:

- Stadium 0: Keine Beeinträchtigung der Mobilität bzw. asymptomatisch
- Stadium I: Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität
- Stadium II: Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen
- Stadium IIIa: Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich
- Stadium IIIb: Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich
- Stadium IV: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit

### *Validität*

Die Klassifizierung nach FAP-Stadien sowie nach PND-Wert ist in der Indikation ein gängiges Verfahren, um die Schwere der durch die hATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie einzustufen [8, 13, 15, 64]. Da die Einteilung rein objektiven Kriterien unterliegt (keine Bewegungseinschränkungen vs. Abhängigkeit von Gehhilfen bzw. Rollstuhl zur Fortbewegung), ist die Erhebung *per se* als valide zu bezeichnen [60, 65].

### *Patientenrelevanz*

Das FAP-Krankheitsstadium und der PND-Wert nehmen direkten Bezug auf die Mobilität des Patienten. Ist ein Patient auf zusätzliche Hilfsmittel (Gehhilfen oder Rollstuhl) im Verlauf der Behandlung angewiesen, bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung, einhergehend mit massiven Einschränkungen der Mobilität und somit einem Wechsel in höhere FAP-Stadien oder zu einem höheren PND-Wert. Ein solcher Wechsel ist ein Ausdruck dafür, wie eingeschränkt die Erkrankten in ihrer Mobilität und somit in ihrer Autonomie und ihrem alltäglichen Leben sind.

Die Abhängigkeit von Gehhilfen (keine Abhängigkeit, einseitige/beidseitige Gehhilfen, Rollstuhl) sind objektive Kriterien, welche die Mobilitätsbeschränkungen der Patienten und damit die Schwere der Erkrankung charakterisieren. Daher ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der Mobilität der Patienten, angezeigt durch die FAP-Stadien oder den PND-Wert, als patientenrelevant zu betrachten [60, 65].

Sowohl das FAP-Stadium als auch der PND-Wert wurden bereits durch den G-BA in früheren Verfahren zur Bewertung der Mobilität von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie als valide und patientenrelevante Endpunkte anerkannt [59, 66].

### ***Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentrationen des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I***

#### *Operationalisierung*

Die Kardiomyopathie ist eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Manifestation der hATTR-Amyloidose. Herzversagen ist eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten [20, 67, 68]. Deshalb wurden die Studienteilnehmer während der Studie



---

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

HELIOS-A bezüglich der kardialen Manifestation der hATTR-Amyloidose untersucht. Dazu wurde die Serumkonzentration der kardialen Biomarker NT-proBNP, Troponin T und Troponin I zu Baseline und zu verschiedenen Behandlungszeitpunkten (u. a. zu Monat 18) in einem zentralen Labor bestimmt.

#### *Validität*

Die Bestimmung des Serumspiegels von NT-proBNP, Troponin T und Troponin I erfolgte anhand objektiver laboratorischer Untersuchungen. Die Untersuchung des Serumspiegels von NT-proBNP, Troponin T und Troponin I zur Beurteilung der kardialen Symptomatik, auch unter Berücksichtigung des Schwellenwertes von 3.000 ng/L für NT-proBNP und 0,05 ng/mL für Troponin T, wurde sowohl für die Wildtyp-Transthyretin Amyloidose als auch für die hATTR-Amyloidose validiert und verwendet [69-73].

#### *Patientenrelevanz*

Da die Kardiomyopathie, hervorgerufen durch die kardiale Manifestation der hATTR-Amyloidose, eine Haupttodesursache der erkrankten Patienten darstellt und die Prognose der Patienten stark beeinflusst [20], hat die Untersuchung der kardialen Symptomatik einen hohen Stellenwert bei der Überwachung des Fortschreitens der Erkrankung [13, 21, 74]. Hierbei wird die Messung der kardialen Biomarker NT-proBNP, Troponin T und Troponin I, welche bei kardialen Stress und einer Schädigung des kardialen Gewebes vermehrt ausgeschüttet werden, empfohlen. Die Serumspiegel von NT-proBNP, Troponin T und Troponin I gelten als unabhängige prognostische Faktoren in Bezug auf die kardiale Morbidität und das Gesamtüberleben sowohl bei der hATTR-Amyloidose als auch allgemeiner bei der kardialen Amyloidose [69, 71, 72, 74, 75]. Dabei gilt für das NT-proBNP der Schwellenwert von > 3.000 ng/L und für Troponin T der Schwellenwert von > 0,05 ng/mL als indikativ für eine kardiale Symptomverschlechterung. Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die beide Grenzwerte überschreiten, werden dem Stadium III zugeordnet und haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einem 4-Jahres-Gesamtüberleben von 18 %. Dem Stadium I werden Patienten zugeordnet, die in beiden Biomarkern unterhalb der Schwellenwerte liegen, und dem Stadium II solche Patienten, die einen der beiden Grenzwerte überschreiten [69]. Auch in einer Auswertung der Studienteilnehmer der Studie APOLLO konnte gezeigt werden, dass die Über- bzw. Unterschreitung des NT-proBNP-Schwellenwertes von 3.000 ng/L mit dem medianen Überleben korreliert; Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit einem NT-proBNP-Wert von > 3.000 ng/L wiesen ein fast 20-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [76].

Aufgrund der Assoziation mit dem Gesamtüberleben wird aktuell die Einführung eines neuen Systems zur Klassifizierung der Schwere der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufenen kardialen Symptomatik diskutiert. Hierbei kann die Schwelle der Serumkonzentration von NT-proBNP von 3.000 ng/L als ein maßgeblicher Faktor bei der Einteilung der Schwere der kardialen Manifestation der Erkrankung dienen [70]. Da die kardiale Beteiligung und einhergehend die kardiale Symptomatik bis hin zur Kardiomyopathie eine schwerwiegende klinische Manifestation der hATTR-Amyloidose darstellt, ist die Verbesserung der die Patienten belastenden kardialen Symptomatik, gemessen anhand des Serumspiegels von NT-proBNP, Troponin T und Troponin I, als patientenrelevant zu erachten.

***Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS****Operationalisierung*

Durch die krankheitsbedingte, multisystemische Symptomatik der hATTR-Amyloidose erleben die betroffenen Patienten oftmals massive Einschränkungen in ihren alltäglichen Aktivitäten. Der Fragebogen R-ODS ist ein Bewertungsinstrument zur Erhebung des krankheitsbedingten Invaliditätsgrades, anhand dessen die erkrankten Patienten selbst ihre krankheitsbedingten alltäglichen Einschränkungen berichten und bewerten. Der Fragebogen umfasst 24 Fragen zur Fähigkeit, verschiedene Alltagsaktivitäten auszuführen. Dabei werden die Patienten beispielsweise gefragt, inwieweit sie in der Lage sind, sich anzuziehen, zu essen und sich selbst Essen zuzubereiten sowie einkaufen zu gehen. Für jede dieser Fragen wird die Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich ihrer Fähigkeiten, je nach Antwort, in Skalenwerte transformiert [5, 6]:

- 0 Punkte: Unfähig, die Aktivität auszuführen
- 1 Punkt: Ausführung der Aktivität mit Einschränkungen
- 2 Punkte: Einschränkungsfreie Ausführung der Aktivität

Dabei wird durch die Beantwortung des Fragebogens ein Gesamtwert des R-ODS generiert. Ein Gesamtwert von 48 erreichbaren Punkten (maximal erreichbarer Punktwert) impliziert, dass die Patienten keine Einschränkungen im Alltag aufweisen, wohingegen ein Summenwert von 0 Punkten (minimal erreichbarer Punktwert) eine maximale Einschränkung der Alltagsaktivitäten der Patienten anzeigt.

*Validität*

Bei dem Fragebogen R-ODS handelt es sich um ein Messinstrument, dessen Einsatz zur Bewertung der Einschränkungen von Alltagsaktivitäten bei Patienten mit krankheits- und therapiebedingter Polyneuropathie in verschiedenen Studien validiert wurde [33-35]. Es handelt sich beim R-ODS um ein validiertes Messinstrument zur Bewertung der alltäglichen Einschränkungen von Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie [18, 36]. Der R-ODS-Fragebogen wurde auch in einem vorherigen Verfahren als geeignetes und valides Instrument zur Erfassung der Morbidität von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose anerkannt [59, 60].

*Patientenrelevanz*

Die Fähigkeit zur Ausführung von alltäglichen Aktivitäten, welche der Selbstversorgung dienen, ist von immenser Bedeutung für den Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität. Durch die krankheitsbedingten Limitationen der alltäglichen Aktivitäten sind Patienten mit einer hATTR-Amyloidose oftmals massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Indem die Patienten mit einer hATTR-Amyloidose ihre eigenen Aktivitätslimitationen mittels des R-ODS-Fragebogens selbst bewerten, implizieren Änderungen des Gesamtwertes direkt patientenrelevante Änderungen. Auch der G-BA hat die die Patientenrelevanz des R-ODS bestätigt [59, 60].

## **Hospitalisierungen**

### *Operationalisierung*

In der Studie HELIOS-A wurden Hospitalisierungen entweder als Hospitalisierung jeglicher Ursache oder als Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen der Sicherheit erhoben. Informationen zu Hospitalisierungen wurden daher kontinuierlich im Studienverlauf ab der ersten Dosis gesammelt und in der elektronischen Patientenakte eingetragen [5].

### *Validität*

Hospitalisierungen im Rahmen der Studie HELIOS-A wurden nicht als Wirksamkeitsendpunkt, sondern im Rahmen der Beobachtung der Sicherheit und als Teil der pharmakoökonomischen Bewertungen erhoben. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen ist es nicht möglich, eine mit der hATTR-Amyloidose in Verbindung stehende Hospitalisierung von anderen Ursachen zu unterscheiden. Dennoch wird eine Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund der allgemeinen Patientenrelevanz als valide Erhebung angesehen.

### *Patientenrelevanz*

Die Hospitalisierung eines Patienten ist Ausdruck der Schwere von Krankheitssymptomen eines Patienten, denen im Rahmen einer ambulanten Behandlung nicht adäquat entgegen gewirkt werden kann. Dabei wirken sich Hospitalisierungen direkt negativ auf den Alltag und die Lebensqualität der Patienten aus und sind somit als *per se* patientenrelevant zu betrachten.

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

### *Operationalisierung*

Bei dem Norfolk-QoL-DN-Fragebogen handelt es sich um ein Messinstrument, das von den Patienten ausgefüllt wird. Somit bewerten die Patienten selbst den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden. Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen, der aus insgesamt 35 Fragen besteht, setzt sich aus fünf Subdomänen zusammen, welche zum einen Fragen zur Symptomatik und zum anderen Fragen zu Alltagsaktivitäten umfassen. Diese Subdomänen beinhalten Fragen zu Symptomen (acht Fragen), Physischen Funktionen/Großen Nervenfasern (15 Fragen), Kleinen Nervenfasern (vier Fragen), Autonomen Funktionen (drei Fragen) und Alltagsaktivitäten (fünf Fragen). Die Antworten der Patienten werden in Punkte überführt, sodass ein Gesamtwert generiert wird. Die Generierung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes ist je nach Antwortmöglichkeit abhängig von einem distinkten Punkteverteilungs-Algorithmus, sodass die Spanne des Gesamtwertes insgesamt -4 Punkte bis 136 Punkte umfassen kann. Dabei implizieren kleinere Summenwerte eine geringere Symptomatik – eine bessere Lebensqualität als höhere Summenwerte.

Im Folgenden werden die Teile des Norfolk-QoL-DN sowie die Punkteverteilung näher beschrieben [5, 6]:

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

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

Tabelle 4-8: Bildung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes und der Subdomänen

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

### Validität

Bei dem Norfolk-QoL-DN-Fragebogen handelt es sich um ein Messinstrument, das für Patienten in Deutschland sowohl mit Polyneuropathie als auch im Speziellen für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie validiert ist und in verschiedenen klinischen Studien in der Indikation bereits angewendet wurde [23, 24, 37-40]. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Norfolk-QoL-DN wurde vom G-BA als geeignet und valide zur Bewertung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt [60, 65, 77].

### Patientenrelevanz

Die Stabilisierung der die Patienten belastenden Symptomatik und die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität, einhergehend mit dem Erhalt der Autonomie durch die Fähigkeit zur Ausführung von alltäglichen Aktivitäten, sind oberste Therapieziele bei der Behandlung der Patienten mit einer kontinuierlich fortschreitenden hATTR-Amyloidose. Durch die Selbstbeantwortung des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens können die betroffenen Patienten mit einer

---

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

hATTR-Amyloidose selbst die für sie relevanten Änderungen der Symptomatik und die Einschränkungen ihrer Alltagsaktivitäten bewerten. Die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität, gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens, ist patientenrelevant, was vom G-BA mehrfach bestätigt wurde [60, 65, 77].

### ***Unerwünschte Ereignisse***

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

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

### ***Operationalisierung/Validierung***

Die Analyse von UE wird basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die während der Behandlung (ab der ersten Dosis) und bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind. Auch solche UE, die bereits zu Baseline bestanden, sich jedoch während dieses Zeitraums verschlimmert haben, sowie UE in diesem Zeitraum, die durch den Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet wurden, werden in die Analyse einbezogen.

Die UE wurden standardisiert und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice, GCP*) in der Studie HELIOS-A für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*, Version 23.0, kodiert [6].

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden SUE, schwere UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Tod führten, berücksichtigt und die Gesamtrate jeglicher UE ergänzend dargestellt.

Des Weiteren werden die folgenden UESI entsprechend der Definition folgender SMQ dargestellt:

- Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche
- Herzinsuffizienz – enger Umfang
- Torsade de Pointes/QT-Verlängerung
- Akutes Nierenversagen
- Maligne oder unspezifizierte Tumoren
- Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten

Außerdem werden folgende UESI dargestellt:

- Herzrhythmusstörungen gemäß HLGT

---

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

- UE im Zusammenhang mit der Coronavirus-Krankheit 2019 (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) – benutzerdefinierte Abfrage:
  - Aufgrund der stetigen Entwicklung der COVID-19-bedingten MedDRA-Terminologie wird die benutzerdefinierte Abfrage zu mit COVID-19 zusammenhängenden Ereignissen auf Basis der aktuellsten Informationen zum Analyse-Zeitpunkt durchgeführt (<https://www.meddra.org/COVID-19-terms-and-MedDRA>).
- UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen (Definition *post-hoc*):
  - Zur Identifizierung relevanter UE wurden alle im Zusammenhang mit einer Prämedikation in der Patisirangruppe der Studie HELIOS-A berichteten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT herangezogen. Für die Analyse wurden dann jegliche UE eingeschlossen, die den so in der jeweiligen Behandlungsgruppe der Studie HELIOS-A identifizierten SOC oder PT zuzuordnen sind. Für die Patisirangruppe werden dabei Ereignisse dieser SOC und PT unabhängig davon eingeschlossen, ob diese Ereignisse ursprünglich als mit der Prämedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

## Statistische Methoden

### *Analysepopulationen*

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der Studie HELIOS-A basierend auf der *modified Intention-To-Treat* (mITT) -Population und die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, auf die sie randomisiert wurden. Die *Safety*-Population umfasst alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie erhalten haben [6].

### *Auswertung der Endpunkte*

Die statistische Auswertung der im Rahmen der Studie HELIOS-A erfassten und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.1) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran wird im Folgenden beschrieben. Die in diesem Dossier dargestellten Analysen des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran basieren auf den im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie HELIOS-A prädefinierten Analysen für den Vergleich von Vutrisiran mit der externen Placebogruppe aus der Studie APOLLO, in der Patisiran mit Placebo verglichen wurde. Im Gegensatz zu diesem präspezifizierten Vergleich wurden mit dem Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A herangezogen, die aufgrund des Parallelgruppendesigns denselben externen Einflüssen ausgesetzt waren. Daher wurden, abweichend von den präspezifizierten Analysen gemäß SAP der Studie HELIOS-A, für den Vergleich von Vutrisiran mit Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der

---

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

lokalen Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose erhoben oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.

### *Kontinuierliche Endpunkte*

Als deskriptive Analysen werden die Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt sowie die Änderung vom Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran der Studie HELIOS-A dargestellt. Des Weiteren umfassen die deskriptiven Analysen die Anzahl der Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten zu jedem Erhebungszeitpunkt.

Die statistischen Analysen des Behandlungseffekts von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran basieren auf einem *Mixed-effects Model for Repeated Measures* (MMRM) mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert des jeweiligen Endpunkts als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite. Für die Analyse der NIS-basierten Endpunkte mNIS+7 und NIS sowie deren Domänen wird die Kovariate NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) nicht in das statistische Modell eingeschlossen.

In den Ergebnistabellen wird, soweit nicht anders vermerkt, die Änderung zu Baseline als *Least Squares (LS) Mean* mit dem Standardfehler (*Standard Error*, SE) für jede Behandlungsgruppe zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (*LS Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Als Effektschätzer wird zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt.

Für den Endpunkt NT-proBNP wird das geometrische Mittel ± SE für jede Behandlungsgruppe zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Dazu wurde eine logarithmische Transformation der Daten vorgenommen, auf deren Basis auch das MMRM-Modell und das Hedges' g berechnet wurden. Die Änderung zu Baseline wird als adjustierter geometrischer Änderungsfaktor (*Geometric Fold Change*, GFC) und der Behandlungseffekt als adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (*Geometric Fold Change Ratio*, GFCR; Vutrisiran:Patisiran) unter Angabe des 95 %-KI ausgedrückt.

Für patientenberichtete Endpunkte werden auch Liniendiagramme mit der mittleren Änderung als LS Mean ± SE gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe inklusive der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt.

### *Binäre Endpunkte*

Die Ergebnisdarstellung für binäre Wirksamkeitsendpunkte umfasst Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen wird durch das *Odds Ratio* (OR), das *Risk Ratio* (RR) und die absolute Risikoreduktion (RD) unter Angabe des 95 %-KI dargestellt, wobei das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wurde. Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp. Studienteilnehmer, für die keine Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorlagen, gingen in die Analysen als Non-Responder ein.

Für die Auswertung von UE und Hospitalisierungen auf Basis der Sicherheitspopulation waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-A prädefiniert. Um Probleme mit zu kleinen Strata aufgrund geringer Ereigniszahlen zu vermeiden und dabei gleichzeitig eine einheitliche Analyseverfahren für alle Sicherheitsereignisse sowie Hospitalisierungen anzuwenden, wurde eine unstratifizierte Analyse dieser Endpunkte mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD durchgeführt. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

---

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



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

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

Im SAP der Studie HELIOS-A wurden Sensitivitätsanalysen insbesondere für den Vergleich von Vutrisiran mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO definiert. Da die Rationale für diese Sensitivitätsanalysen nicht auf den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran der Studie HELIOS-A anzuwenden ist, wird auf eine Darstellung in diesem Dossier verzichtet.

#### ***Sensitivitätsanalyse der Sicherheitsendpunkte***

Gemäß den Anforderungen des G-BA wurde für die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen durchgeführt. Hierbei wurden alle UE ausgeschlossen, die mit einer Krankheitsprogression verbunden waren und die Begriffe „Amyloid“ und/oder „Progression“ enthielten. Die statistische Auswertung entspricht dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Vorgehen für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte.

#### **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

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

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.*

Zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen wurden die im SAP der Studie HELIOS-A a priori definierten Subgruppen dargestellt:

- Alter ( $\geq 65$ ;  $< 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (weiß; andere Abstammung)
- Region (Nordamerika; Westeuropa; Rest der Welt)
- NIS zu Baseline ( $< 50$ ;  $\geq 50$ )
- Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren (ja; nein)
- Genotyp (V30M; Nicht-V30M)
- FAP-Stadium (1;  $\geq 2$ )
- Kardiale Subpopulation (ja; nein)
- Gewicht ( $< 65$  kg;  $\geq 65$  kg)

Diese Subgruppen umfassen auch die entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage geforderten Subgruppenmerkmale (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere/-stadien sowie Zentrums-/Ländereffekte).

Die Schwellenwerte/Kategorien für Subgruppen, die anhand eines stetigen bzw. kategoriellen Merkmals gebildet wurden, wurden im SAP der Studie HELIOS-A festgelegt [6].

Entsprechend den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die Faktoren Alter, Geschlecht und Zentrums-/Ländereffekte dargestellt. Die Merkmalsausprägung Alter wurde aufgeteilt in erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren sowie geriatrische Patienten

---

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

ab 65 Jahren. Zentrums-/Ländereffekte werden in der Subgruppe Region mit den Merkmalsausprägungen Nordamerika, Westeuropa und Rest der Welt erfasst. Die Krankheitsschwere wurde über die Subgruppen NIS ( $< 50$ ;  $\geq 50$ ), FAP-Stadium (1;  $\geq 2$ ) und Genotyp (V30M; Nicht-V30M) erfasst. Hierbei folgte die Einteilung den entsprechenden Definitionen der FAP-Stadien sowie der Einteilung nach Genotyp für Patienten mit und ohne die weitverbreitete und phänotypisch distinkte V30M-Mutation. Der NIS und die Genotyp-Klasse waren auch stratifizierende Variablen zur Randomisierung.

Die Subgruppe kardiale Subpopulation bildet außerdem den Anteil der Studienteilnehmer ab, die eine durch die hATTR-Amyloidose verursachte kardiale Beteiligung aufwiesen. Diese wurde gemäß SAP durch eine linksventrikuläre Wanddicke von  $\geq 1,3$  cm zu Baseline definiert, vorausgesetzt, eine Aortenklappen-Erkrankung oder Bluthochdruck lagen ursprünglich nicht vor [6].

Die Subgruppenanalysen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte inklusive der Einzelkomponenten des mNIS+7 bzw. des NIS sowie der Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN durchgeführt. Dabei wurde entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage vorgegangen. Dementsprechend erfolgte die Subgruppenanalyse ausschließlich für solche Subgruppen, die mindestens zehn Patienten je Merkmalsausprägung und für binäre Endpunkte zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Merkmalsausprägung aufweisen. Gemäß Dossiervorlage erfolgten Subgruppenanalysen der UE auf SOC- und PT-Ebene ausschließlich für solche Ereignisse, die im Dossier darzustellen waren und für die ein signifikanter Behandlungseffekt ( $p < 0,05$ ) in der Gesamtpopulation vorlag.

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest Hinweise auf eine Effektmodifikation ermittelt ( $p < 0,05$ ), so werden die Ergebnisse auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend bewertet. Des Weiteren sind alle Subgruppen, also auch Subgruppen ohne statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert, in Anhang 4-G dargestellt.

Aufgrund der kleineren Stichprobengröße und möglicherweise auch Ereigniszahlen wurden reduzierte statistische Modelle bzw. unstratifizierte Vierfeldertafeln für die Subgruppenanalysen herangezogen. Für kontinuierliche Endpunkte wurde ein MMRM-Modell mit der Subgruppenvariablen, dem Baselinewert des jeweiligen Endpunkts als Kovariate, der Behandlung und der Visite als Faktoren sowie den Interaktionstermen Behandlung  $\times$  Visite und Behandlung  $\times$  Subgruppe verwendet. Für Subgruppenanalysen binärer Endpunkte wurden die Effektschätzer OR, RR und RD ohne Stratifizierung berechnet. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur unter Verwendung einer penalisierten Likelihood mit Termen für die Behandlung und die Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung  $\times$  Subgruppe.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

### 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.*

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

- *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 4-9: 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
HELIOS-A	ja, pivotale Studie	ja	Randomisiert kontrollierte Studienphase (Vutrisiran vs. Patisiran) abgeschlossen <sup>a</sup>	18-monatige randomisiert kontrollierte Studienphase (Vutrisiran vs. Patisiran) <sup>a</sup>	<u>Interventionsgruppe:</u> Vutrisiran <u>Vergleichsgruppe:</u> Patisiran <u>Externe Kontrollgruppe:</u> Placebogruppe der pivotalen Studie APOLLO, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Patisiran oder Placebo randomisiert wurden
a: Die Studie HELIOS-A ist eingeteilt in eine 18-monatige randomisierte kontrollierte Studienphase, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden, mit einer sich anschließenden 18-monatigen Extensionsphase sowie einer Nachbeobachtung bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 19.08.2022

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	



#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

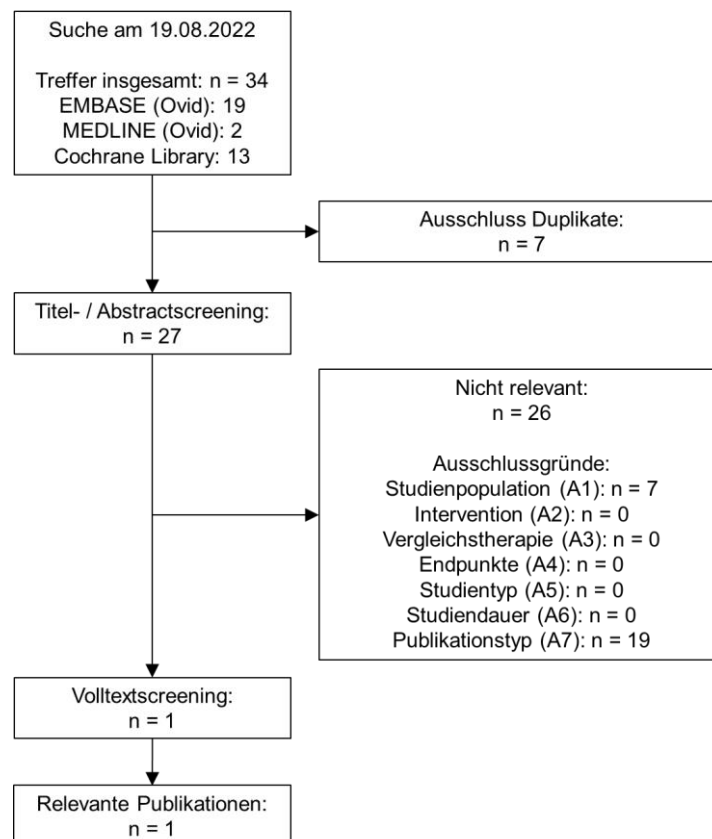


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran

---

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

Die bibliografische Literaturrecherche am 19.08.2022 ergab insgesamt 34 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 7) wurden ein Titel- und Abstractscreening der noch verbleibenden Treffer durchgeführt, die nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen wurden.

Bei dieser bibliografischen Recherche wurde ein Treffer – die Studienpublikation der Studie HELIOS-A von Adams et al. (2022) [41] – als relevant eingestuft.

#### **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 4-9) 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.*

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HELIOS-A	<i>clinicaltrials.gov</i> : NCT03759379 [78]	ja	ja [41]	Randomisiert kontrollierte Studienphase (Vutrisiran vs. Patisiran) abge- schlossen <sup>b)</sup>
	EU-CTR: EudraCT 2018-002098-23 [79]			
	WHO ICTRP: JPRN-JapicCTI-194846 [80] NCT03759379 [81]			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die Studie HELIOS-A ist eingeteilt in eine 18-monatige randomisiert kontrollierte Studienphase, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden, mit einer sich anschließenden 18-monatigen Extensionsphase sowie einer Nachbeobachtung bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran.</p> <p>EU-CTR, <i>EU Clinical Trials Register</i>; WHO ICTRP, <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i></p>				

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

Im Rahmen der Recherche vom 18.08.2022 in den genannten Studienregistern konnten neben der pivotalen Studie HELIOS-A keine weiteren für die Nutzenbewertung von Vutrisiran relevanten RCT identifiziert werden.

Für die hier relevante Studie HELIOS-A wurde am 19.08.2022 außerdem eine Recherche in dem Suchportal der EMA sowie in der AMIce-Datenbank durchgeführt. Dabei konnte kein Treffer in dem Suchportal der EMA identifiziert werden. In der AMIce-Datenbank wurde die Studie HELIOS-A zwar identifiziert, allerdings lag kein Ergebnisbericht vor.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch*

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

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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Bei der Recherche auf der Internetseite des G-BA am 19.08.2022 konnte kein relevanter Treffer identifiziert werden.

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
HELIOS-A <sup>e</sup>	ja	ja	nein	ja [4-6]	ja [78-81]	ja [41]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine kontrollierte Studie, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Der Wirksamkeitsnachweis von Vutrisiran wurde gegenüber der externen Placebogruppe der Studie APOLLO erbracht. Bei der Studie APOLLO handelt es sich um die pivotale Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie. Des Weiteren wurde in der Studie HELIOS-A die Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber dem internen Studienkomparator Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels untersucht.</p> <p>hATTR, hereditäre Transthyretin-Amyloidose</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HELIOS-A	Pivotal Phase 3-Studie, RCT, multizentrisch, international, randomisiert, kontrolliert, offen, Parallelgruppensdesign	Erwachsene Patienten (18–85 Jahre) mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (basierend auf dem PND-Wert) Diagnose einer hATTR-Amyloidose und dokumentierte TTR-Mutation NIS-Wert von 5–130 beim Screening PND-Wert ≤ IIIb KPS ≥ 60 %	Vutrisiran: N = 122 Patisiran: N = 42 Externe Kontrollgruppe aus der Studie APOLLO (Placebo): N = 77	Screening: 42 Tage Randomisiert kontrollierte Studienphase (Vutrisiran vs. Patisiran): 18 Monate • <i>Database Lock</i> für die 9-Monatsdaten: 10.11.2020 • <i>Database Lock</i> für die 18-Monatsdaten: 26.08.2021 mit Studienbericht vom 10.01.2022 [4] Extensionsphase: 18 Monate Nachbeobachtung: bis zu 1 Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran	57 Studienzentren in 22 Ländern; Länder mit ≥ 10 Patienten: USA, Frankreich, Bulgarien, Portugal, Australien Studienbeginn: 14.02.2019 Randomisiert kontrollierte Studienphase abgeschlossen, Extensionsphase derzeit laufend	<u>Primärer Endpunkt<sup>a</sup>:</u> Veränderung des mNIS+7 von Baseline zu Monat 18 im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO <u>Sekundäre Endpunkte<sup>a</sup>:</u> Veränderung von Baseline im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO für • Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert zu Monat 18 • T10MWT zu Monat 18 • mBMI zu Monat 18 • R-ODS zu Monat 18 • Test auf Nichtunterlegenheit: Prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels im Vergleich zur Patisirangruppe der Studie HELIOS-A bis Monat 18 <u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u> • NT-proBNP, Troponin I und Troponin T • NIS • EQ-5D-VAS • FAP-Stadium und PND-Wert <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • UE, differenziert nach Schweregrad

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

- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UESI, differenziert nach Schweregrad

a: Für die Zulassung von Vutrisiran in der Europäischen Union (EU) wurde die Analyse der primären und sekundären Endpunkte formal auf Basis der 18-Monatsdaten durchgeführt.

EQ-5D-VAS, *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale*; EU, Europäische Union; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KPS, *Karnofsky Performance Status*; mBMI, *modified Body Mass Index*; mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score +7*; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; Norfolk-QoL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND, *Polyneuropathy Disability*; RCT, Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); R-ODS, *Rasch-Built Overall Disability Score*; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T10MWT, *Timed 10-Meter Walk Test*; TTR, Transthyretin; UE, Unerwünschtes Ereignis; UESI, Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; USA, Vereinigte Staaten von Amerika

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

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

<b>Vutrisirangruppe</b>	<b>Patisirangruppe</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studie HELIOS-A		
Subkutane Injektion von 25 mg <u>Vutrisiran</u> alle drei Monate (q3m) für 18 Monate (78 Wochen)	Intravenöse Infusion von <u>Patisiran</u> mit 300 µg/kg Körpergewicht alle drei Wochen (q3w) für 18 Monate (78 Wochen); empfohlene Maximaldosis für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg beträgt 30 mg <u>Prämedikation</u> mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)</li> <li>• orales Paracetamol (500 mg)</li> <li>• intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)</li> <li>• intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent)<sup>a</sup></li> </ul>	Einnahme von <u>Vitamin A</u> in beiden Behandlungsgruppen <u>Begleitmedikation</u> : Der Prüfarzt konnte Begleitmedikationen verabreichen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig waren. Nicht erlaubt war die begleitende Einnahme von Inotersen, Tafamidis, Diflunisal und Doxycyclin/Tauroursodeoxycholsäure sowie die Einnahme von klinischen Prüfpräparaten (abgesehen von Vutrisiran).
a: Weitere Einzelheiten zur Prämedikation siehe Anhang 4-E.		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-A: Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße</b>	<b>Vutrisiran (N = 122)</b>	<b>Patisiran (N = 42)</b>	
<b>Demographische Charakteristika zu Baseline</b>				
Alter (Jahre)	MW (SD)	57,8 (13,2)	58,0 (10,5)	
	Median (Min; Max)	60,0 (26; 85)	60,0 (31; 81)	
Altersgruppen				
	18–64 Jahre	n (%)	76 (62,3)	31 (73,8)
	65–74 Jahre	n (%)	39 (32,0)	9 (21,4)
≥ 75 Jahre	n (%)	7 (5,7)	2 (4,8)	
Geschlecht				
	Weiblich	n (%)	43 (35,2)	15 (35,7)
Männlich	n (%)	79 (64,8)	27 (64,3)	



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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Vutrisiran (N = 122)	Patisiran (N = 42)
<b>Abstammung</b>			
Asiatisch	n (%)	21 (17,2)	8 (19,0)
Indigene Völker Amerikas oder Alaskas	n (%)	0	0
Schwarz oder afroamerikanisch	n (%)	4 (3,3)	4 (9,5)
Multipel (zwei oder mehr Angaben)	n (%)	1 (0,8)	0
Indigene Völker Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	n (%)	0	0
Andere	n (%)	10 (8,2)	1 (2,4)
Weiß	n (%)	86 (70,5)	29 (69,0)
<b>Ethnie</b>			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)	12 (9,8)	4 (9,5)
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch	n (%)	109 (89,3)	38 (90,5)
Unbekannt	n (%)	1 (0,8)	0
<b>Region</b>			
Nordamerika	n (%)	27 (22,1)	8 (19,0)
Westeuropa	n (%)	42 (34,4)	20 (47,6)
Rest der Welt	n (%)	53 (43,4)	14 (33,3)
<b>Körpergröße (cm)</b>	MW (SD) Median (Min; Max)	169,41 (9,50) 169,00 (142,0; 188,0)	169,69 (8,32) 170,00 (152,0; 185,0)
<b>Gewicht (kg)</b>	MW (SD) Median (Min; Max)	70,69 (17,17) 68,95 (37,6; 130,0)	71,18 (15,55) 72,00 (42,3; 115,2)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	MW (SD) Median (Min; Max)	24,52 (5,15) 23,97 (15,5; 41,0)	24,61 (4,58) 23,83 (16,9; 36,5)
<b>Krankheitscharakteristika zu Baseline</b>			
<b>Jahre seit Diagnose der hATTR-Amyloidose</b>	MW (SD) Median (Min; Max)	3,35 (3,69) 1,94 (0,0; 15,3)	3,59 (3,16) 2,39 (0,1; 12,5)
<b>Alter bei erstmaligem Einsetzen von Symptomen der hATTR-Amyloidose</b>			
< 50 Jahre	n (%)	48 (39,3)	12 (28,6)
≥ 50 Jahre	n (%)	74 (60,7)	30 (71,4)
<b>NIS zu Baseline<sup>a</sup></b>			
< 50	n (%)	78 (63,9)	27 (64,3)
≥ 50 - < 100	n (%)	39 (32,0)	13 (31,0)
≥ 100	n (%)	5 (4,1)	2 (4,8)

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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Vutrisiran (N = 122)	Patisiran (N = 42)
FAP-Stadium zu Baseline			
Stadium 1	n (%)	84 (68,9)	31 (73,8)
Stadium 2	n (%)	38 (31,1)	11 (26,2)
Stadium 3	n (%)	0	0
PND-Wert zu Baseline			
Stadium I	n (%)	44 (36,1)	15 (35,7)
Stadium II	n (%)	50 (41,0)	17 (40,5)
Stadium IIIa	n (%)	16 (13,1)	7 (16,7)
Stadium IIIb	n (%)	12 (9,8)	3 (7,1)
Stadium IV	n (%)	0	0
Genotyp			
V30M	n (%)	54 (44,3)	20 (47,6)
Andere Mutationen	n (%)	68 (55,7)	22 (52,4)
Early-onset-V30M (< 50 Jahre)			
Ja	n (%)	25 (20,5)	8 (19,0)
Nein	n (%)	97 (79,5)	34 (81,0)
Vorhergehende Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren			
Nein	n (%)	47 (38,5)	9 (21,4)
Ja	n (%)	75 (61,5)	33 (78,6)
Tafamidis	n (%)	53 (43,4)	25 (59,5)
Diflunisal	n (%)	22 (18,0)	8 (19,0)
Zeit seit Absetzen des Tetramer-Stabilisators (Tage)	MW (SD) Median (Min; Max)	58,08 (179,59) 18,00 (4,0; 1210,0)	28,48 (30,56) 19,00 (4,0; 122,0)
KPS			
60	n (%)	17 (13,9)	5 (11,9)
70–80	n (%)	73 (59,8)	27 (64,3)
90–100	n (%)	32 (26,2)	10 (23,8)
Kardiale Subpopulation <sup>b</sup>			
Ja	n (%)	40 (32,8)	14 (33,3)
Nein	n (%)	82 (67,2)	28 (66,7)

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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Vutrisiran (N = 122)	Patisiran (N = 42)
NYHA-Klasse			
Keine Herzinsuffizienz	n (%)	68 (55,7)	21 (50,0)
I	n (%)	11 (9,0)	5 (11,9)
II	n (%)	43 (35,2)	16 (38,1)
NT-proBNP			
≤ 3000 ng/L	n (%)	112 (91,8)	37 (88,1)
>3000 ng/l	n (%)	10 (8,2)	5 (11,9)
<p>a: Mittelwert nicht fehlender Erhebungen zur Screening-Visite 2 und 3 unter Imputation fehlender Komponenten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2)</p> <p>b: Patienten mit einer Wanddicke des linken Ventrikels von <math>\geq 1,3</math> cm zu Baseline und keiner Aortenklappen-erkrankung oder Hypertension in der Krankengeschichte</p> <p>BMI, <i>Body Mass Index</i>; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KPS, <i>Karnofsky Performance Status</i>; M, Methionin; Max, Maximum; Min, Minimum; MW, Mittelwert; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA, <i>New York Heart Association</i>; SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); V, Valin</p>			

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

SOC	Vutrisiran (N = 122) n (%)	Patisiran (N = 42) n (%)
Mindestens eine Erkrankung	120 (98,4)	42 (100,0)
Erkrankungen des Nervensystems	106 (86,9)	33 (78,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (71,3)	32 (76,2)
Herzkrankungen	83 (68,0)	31 (73,8)
Augenerkrankungen	63 (51,6)	23 (54,8)
Gefäßerkrankungen	56 (45,9)	26 (61,9)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	53 (43,4)	22 (52,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	59 (48,4)	14 (33,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	47 (38,5)	11 (26,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (32,8)	13 (31,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	43 (35,2)	9 (21,4)
Psychiatrische Erkrankungen	40 (32,8)	11 (26,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (27,9)	16 (38,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (32,8)	8 (19,0)
Untersuchungen	37 (30,3)	9 (21,4)

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

SOC	Vutrisiran (N = 122) n (%)	Patisiran (N = 42) n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (23,8)	12 (28,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	28 (23,0)	9 (21,4)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (20,5)	6 (14,3)
Soziale Umstände	19 (15,6)	9 (21,4)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	18 (14,8)	10 (23,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (15,6)	7 (16,7)
Erkrankungen des Immunsystems	18 (14,8)	3 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (10,7)	7 (16,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (10,7)	3 (7,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (8,2)	4 (9,5)
Endokrine Erkrankungen	8 (6,6)	5 (11,9)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0 (0,0)	1 (2,4)
n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); SOC, Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HELIOS-A: Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATC-Code, pharmakologische Untergruppe	Vutrisiran (N = 122) n (%)	Patisiran (N = 42) n (%)
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	87 (71,3)	23 (54,8)
Andere Analgetika und Antipyretika	51 (41,8)	42 (100,0)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	47 (38,5)	42 (100,0)
Virale Impfstoffe	60 (49,2)	16 (38,1)
Antiepileptika	54 (44,3)	20 (47,6)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	23 (18,9)	42 (100,0)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	20 (16,4)	42 (100,0)
Antithrombotische Mittel	40 (32,8)	16 (38,1)
Multivitamine, Kombinationen	38 (31,1)	17 (40,5)
High-ceiling-Diuretika	37 (30,3)	15 (35,7)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	38 (31,1)	9 (21,4)
Antidepressiva	39 (32,0)	7 (16,7)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	33 (27,0)	9 (21,4)
Opioide	30 (24,6)	9 (21,4)

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

ATC-Code, pharmakologische Untergruppe	Vutrisiran (N = 122) n (%)	Patisiran (N = 42) n (%)
Betalactam-Antibiotika, Penicilline	27 (22,1)	12 (28,6)
Mittel gegen Obstipation	24 (19,7)	11 (26,2)
<i>Unspecified herbal and traditional medicine<sup>a</sup></i>	26 (21,3)	7 (16,7)
Andere Ophthalmika	23 (18,9)	9 (21,4)
Motilitätshemmer	22 (18,0)	9 (21,4)
Kardiostimulanzien, exkl. Herzglykoside	18 (14,8)	9 (21,4)
<p>Dargestellt ist die Begleitmedikation, zusammengefasst nach pharmakologischen Untergruppen des ATC-Codes, die für mindestens 20 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppe berichtet wurden.</p> <p>a: Für die Gruppe <i>Unspecified herbal and traditional medicine</i> gibt es keine Entsprechung im deutschsprachigen System.</p> <p>ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation)</p>		

*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.*

## **Charakteristika der Studie HELIOS-A**

### ***Studiendesign***

Die Studie HELIOS-A ist eine multizentrische, internationale, kontrollierte, offene Phase 3-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden, und in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran untersucht wurde. Die randomisiert kontrollierte Studienphase zu Monat 18 wurde mit dem *Database Lock* zum 26.08.2021 abgeschlossen.

Die Studienteilnehmer wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 3:1 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines *Interactive Response System (IRS)* unter Berücksichtigung der folgenden Stratifizierungsfaktoren: *TTR*-Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) sowie *NIS*-Wert zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50).

---

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

### ***Studienpopulation***

In die Studie HELIOS-A wurden erwachsene Patienten im Alter zwischen 18–85 Jahren mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 eingeschlossen.

Als Einschlusskriterium musste für die Patienten eine dokumentierte *TTR*-Mutation vorliegen. Es wurden insgesamt 22 verschiedene *TTR*-Genotypen berichtet, wobei die häufigsten Nicht-V30M-Mutationen mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % die Genotypen T60A, E89Q und A97S waren. Die V30M-Mutation hat einen Anteil von ungefähr 45 %, wobei die Teilmenge der *early-onset*-V30M-Mutation mit ca. 20 % deutlich weniger häufig vertreten war. Das durchschnittliche Alter der Patienten zu Baseline lag bei ungefähr 58 Jahren.

Weitere Einschlusskriterien waren ein NIS-Wert von 5–130, ein PND-Wert von  $\leq$  IIIb sowie ein KPS von  $\geq$  60 %. Zu Baseline wurde für 105 (64,0 %) Patienten ein NIS von  $<$  50 Punkten berichtet, 52 (31,7 %) Patienten hatten einen NIS von  $\geq$  50 bis  $<$  100 Punkten, während ein NIS  $\geq$  100 Punkten für weitere sieben (4,3 %) Patienten aufgezeichnet wurde. Der durchschnittliche NIS-Wert zu Baseline lag bei 43,04 Punkten (Median: 36,50 Punkte). Die Verteilung auf die PND-Werte zu Baseline sieht wie folgt aus: 59 (36,0 %) hatten einen PND-Wert von I, 67 (40,9 %) Patienten hatten eine Mobilitätseinschränkung, die dem PND-Wert II zu Baseline entsprach, während für 23 (14,0 %) und 15 (9,1 %) Patienten ein PND-Wert von IIIa bzw. der IIIb berichtet wurde. Insgesamt hatten 22 (13,4 %) Patienten einen KPS von 60, 100 (61,0 %) Patienten zeigten einen Wert zwischen 70–80, und für 42 (25,6 %) Patienten lag der KPS zwischen 90–100. Außerdem wurden insgesamt 54 (32,9 %) Patienten der kardialen Subgruppe zugerechnet.

Die demographischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika zu Baseline sowie die Krankengeschichte der Patienten sind in den beiden Behandlungsgruppen weitestgehend ausgeglichen (Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17).

### ***Intervention und Vergleichstherapie***

In der 18-monatigen randomisiert kontrollierten Studienphase erhielten die Studienteilnehmer im Interventionsarm 25 mg Vutrisiran alle drei Monate (q3m) für 18 Monate (78 Wochen) als subkutan verabreichte Injektion. Die Gabe von Vutrisiran erfolgte daher gemäß der Zulassung [1].

Im Vergleichsarm wurde den Studienteilnehmern für 18 Monate (78 Wochen) Patisiran mit einer Wirkstoffdosis von 300  $\mu$ g/kg Körpergewicht alle drei Wochen (q3w) als intravenöse Infusion verabreicht. Die empfohlene Maximaldosis für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$  100 kg betrug 30 mg Patisiran. Darüber hinaus wurde mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn mit Patisiran eine Prämedikation mit intravenösen Kortikosteroiden (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent), oralem Paracetamol (500 mg) sowie intravenösen H1-Blockern (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) und H2-Blockern (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent) verabreicht. Dabei war die Gabe von oral verabreichten äquivalenten Arzneimitteln zu normalerweise intravenös angewendeten Prämedikationsarzneimitteln erlaubt, musste aber in Gegenwart einer medizinischen Fachperson erfolgen. Die Dosis der Prämedikation konnte bei Bedarf angepasst werden. Wie im Studienprotokoll ohnehin erlaubt, wurde Ranitidin

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen während der Studiendurchführung aufgrund einer globalen Rücknahme des Arzneimittels durch alternative H<sub>2</sub>-Blocker ersetzt (Details siehe Anhang 4-E). Die Gabe von Patisiran und der Prämedikation erfolgte gemäß der Zulassung [43].

Außerdem wurde gemäß der jeweiligen Fachinformation die Einnahme von Vitamin A in beiden Behandlungsgruppen empfohlen [1, 43].

Des Weiteren konnte der Prüfarzt Begleitmedikationen verabreichen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig waren. Nicht erlaubt war die begleitende Einnahme von Inotersen, Tafamidis, Diflunisal und Doxycyclin/Tauroursodeoxycholsäure sowie die Einnahme von anderen klinischen Prüfpräparaten als Vutrisiran. In Tabelle 4-18 sind alle in der Studie verabreichten Begleitmedikationen zusammengefasst nach pharmakologischen Untergruppen des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Codes (ATC-Code) dargestellt, die für mindestens 20 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppe berichtet wurden.

Mit der Studie HELIOS-A operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit dem Studienkomparator Patisiran und setzt die vom G-BA festgelegte zVT um (für eine Begründung zur Wahl der zVT siehe Modul 3.1).

### **Endpunkte**

Im hier vorliegenden Dossier wird zur Ableitung des Zusatznutzens die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran im direkten Vergleich zur zVT Patisiran innerhalb der Studie HELIOS-A dargestellt.

Als prädefinierte Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Bei der Studie APOLLO handelt es sich um die pivotale Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie. Dargestellt im Studienbericht sind außerdem deskriptiv vergleichende Daten der Wirksamkeitsendpunkte der internen Vergleichsgruppe Patisiran. Des Weiteren wurde in der Studie HELIOS-A die Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber dem internen Studienkomparator Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels untersucht. Sicherheitsendpunkte wurden in der Studie HELIOS-A deskriptiv sowohl für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran als auch für die externe Placebogruppe der Studie APOLLO dargestellt.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens von Vutrisiran gegenüber der zVT Patisiran *post-hoc* berechneten Analysen der Studie HELIOS-A basieren auf den für den Vergleich mit der externen Placebogruppe prädefinierten statistischen Modellen. Die Wirksamkeit wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit einschließlich Todesfällen auf Basis unerwünschter Ereignisse berichtet (Details zu Endpunkten und statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Studie HELIOS-A ist eine laufende Studie, deren 18-monatige randomisiert kontrollierte Studienphase abgeschlossen ist. Es gibt einen Datenschnitt für die 9-Monatsdaten mit einem

---

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

*Database Lock* zum 10.11.2020 sowie für die 18-Monatsdaten mit einem *Database Lock* zum 26.08.2021. Die in diesem Modul dargestellten Studienergebnisse spiegeln die Ergebnisse nach Ende der randomisiert kontrollierten Studienphase zu Monat 18 mit einem *Database Lock* zum 26.08.2021 wider. Der abschließende Studienbericht hierzu ist auf den 10.01.2022 datiert. Diese 18-Monatsdaten sind die für die Zulassung von Vutrisiran in der Europäischen Union (EU) relevanten Daten. Bei der Ergebnisdarstellung in diesem Dossier werden die Wirksamkeitsendpunkte dabei im Studienverlauf sowohl zu Monat 9 als auch zu Monat 18 präsentiert.

### ***Analysepopulationen und Exposition***

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der mITT-Population dargestellt. Die mITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Vutrisiran (n = 122) bzw. Patisiran (n = 42) erhalten haben. Die Sicherheitsparameter wurden anhand der Sicherheitspopulation dargestellt, die alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben (Vutrisiran: n = 122; Patisiran: n = 42). Alle randomisierten Studienteilnehmer erhielten somit mindestens eine Dosis Vutrisiran bzw. Patisiran.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer war in beiden Studienarmen mit 18,82 Monaten (Median: 19,29 Monate) in der Vutrisirangruppe und 18,08 Monaten (Median: 19,32 Monate) in der Patisirangruppe vergleichbar.

### ***Dauer der Studie***

Die Studie umfasste einen 42-tägigen Screening-Zeitraum, eine 18-monatige randomisiert kontrollierte Studienphase, während der die Patienten mit Vutrisiran oder Patisiran behandelt wurden, sowie eine sich daran anschließende 18-monatige Extensionsphase und eine Nachbeobachtung von bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran. Die wesentlichen Wirksamkeitsendpunkte wurden zu Monat 9 bzw. Monat 18 der abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Studienphase erhoben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie wurde in 57 Studienzentren in 22 Ländern in Europa, Nordamerika, Südamerika, Mittelamerika, Asien und Australien durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse zum Merkmal Region mit den Ausprägungen Nordamerika, Westeuropa und Rest der Welt (siehe Tabelle 4-16) ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und [42]).

Die Verteilung der *TTR*-Genotypen mit einem Anteil einer V30M-Mutation von ungefähr 45 % bzw. der Teilmenge einer *early-onset*-V30M-Mutation von ca. 20 % sowie des durchschnittlichen Alters der Patienten von ungefähr 58 Jahren zu Baseline (siehe Tabelle 4-16) ist in Einklang mit der Verteilung, die man in nicht endemischen Ländern wie Deutschland erwarten würde (siehe Modul 3.2.1).

Daher kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.



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

#### 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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HELIOS-A	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine multizentrische, internationale, kontrollierte, offene Phase 3-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden, und die der bestmöglichen Evidenzstufe (Ib) zuzuordnen ist.

Die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Vutrisiran, die 18-monatige Behandlung der Patienten in der randomisiert kontrollierten Studienphase erfolgte gemäß der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Vutrisiran (Amvuttra®) bzw. der zVT Patisiran (Onpattro®). Die Randomisierung mit einem Zuteilungsverhältnis 3:1 auf Vutrisiran:Patisiran erfolgte als stratifizierte Blockrandomisierung mit einer Blocklänge von 8 und wurde verdeckt und zentral über ein *Interactive Response System* (IRS) vorgenommen. Dafür wurde, vor dem Screening des ersten Patienten, ein Randomisierungsplan von einem unabhängigen Statistiker erstellt. Die Stratifizierung basierte auf dem *TTR*-Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) sowie dem NIS-Wert zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50). Der Patientenfluss ist klar und nachvollziehbar dargestellt.

Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen wurde die Studie als offene Studie konzipiert, eine Verblindung bestand weder für die Patienten noch für das behandelnde Personal. Daher wurden in einem Datenintegritätsplan Maßnahmen und Strategien inklusive einer Zugriffsbeschränkung auf

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

Daten beschrieben, die das Ziel hatten, potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren (siehe Anhang 4-E). Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für HELIOS-A auf Studienebene daher als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird darüber hinaus im nachfolgenden Abschnitt 4.3.1.3 differenziert auf Ebene der einzelnen Endpunkte diskutiert.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-A
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.</li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7</li> <li>• Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS</li> <li>• Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI</li> <li>• Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS</li> <li>• Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes</li> <li>• Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentrationen des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I</li> <li>• Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS</li> <li>• Hospitalisierungen</li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN</li> </ul>

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

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-A
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Todesfälle</li> </ul> </li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad</li> </ul>
<p>EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); mBMI, <i>modified Body Mass Index</i>; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND, <i>Polyneuropathy Disability</i>; R-ODS, <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>; T10MWT, <i>Timed 10-Meter Walk Test</i></p>	

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT HELIOS-A

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

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

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,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Der mNIS+7 ist ein zusammengesetzter Endpunkt und bildet sensomotorische Fähigkeiten Empfindungsverlust, Reizweiterleitungsstörungen und autonome Dysfunktionen ab. Die Veränderung des mNIS+7 wird zum Zeitpunkt Baseline sowie zu Monat 9 und Monat 18 erhoben. Der mNIS+7 wurde zu jedem Zeitpunkt unabhängig an zwei Tagen gemessen, wobei diese Erhebungen in einem Abstand von mindestens 24 Stunden bis maximal sieben Tagen durchgeführt wurde. Der Mittelwert der beiden Erhebungen wird dargestellt.</p> <p>Der maximale Wert des mNIS+7 beträgt 304 Punkte. Ein höherer Wert geht mit einer stärkeren Symptomatik einher.</p> <p>Der mNIS+7 beinhaltet fünf separat zu beurteilende Domänen, welche in Summe den mNIS+7-Gesamtwert bilden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS-Weakness (max. 192 Punkte) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Upper Limbs</li> <li>○ Lower Limbs/Cranial Nerves</li> </ul> </li> <li>• NIS-Reflexes (max. 20 Punkte)</li> <li>• Quantitative Sensory Testing (max. 80 Punkte)</li> <li>• <math>\Sigma</math> Nerve Conduction Studies (bestehend aus ulnarem CMAP, ulnarem SNAP, suralem SNAP, tibialen CMAP und peronealem CMAP) (max. 10 Punkte)</li> <li>• Lageabhängiger Blutdruck (PBP) (max. 2 Punkte)</li> </ul> <p>Der Wert zu Baseline (1. Erhebung) wurde innerhalb von 21 Tagen vor dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Tag 1 der Studie) erhoben. Die Domänen des mNIS+7, die gleich mit den Domänen des NIS sind (NIS-Weakness und NIS-Reflexes), wurden für beide Endpunkte zusammen erhoben.</p>

Ergebnisdarstellung

- Veränderung des mNIS+7-Gesamtwertes und der Werte der mNIS+7-Einzeldomänen von Baseline zu Monat 9 und Monat 18
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ( $< 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline; Responder) oder Verschlechterung/Stabilisierung ( $\geq 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline, Non-Responder) im mNIS+7-Gesamtwert zu Monat 9 und Monat 18

Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung

Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp und das Alter bei Krankheitsbeginn als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung  $\times$  Visite.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS *Mean* mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Die Ergebnisse wurden sowohl für den Gesamtwert des mNIS+7 als auch für dessen einzelne Domänen ermittelt.

Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' *g*) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].

Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die binäre Analyse wurde entsprechend der Präspezifikation im SAP eine Verbesserung ( $< 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline; Responder) oder Verschlechterung/Stabilisierung ( $\geq 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline; Non-Responder) im mNIS+7-Gesamtwert zu Monat 9 bzw. Monat 18 im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung umfasst Anzahl und Anteil der Responder bzw. Non-Responder für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt für eine Verbesserung ( $< 0$  Punkte) wird durch das OR, das RR und die RD unter Angabe des 95 %-KI dargestellt, wobei das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wurde. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.

Imputation fehlender Werte

Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte eine Imputation fehlender Werte nicht, wenn die Angaben des mNIS+7 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vollständig fehlten. Falls ausschließlich Werte der Einzeldomänen des mNIS+7 fehlten, wurden die fehlenden Werte der jeweiligen Einzeldomäne entsprechend des im SAP präspezifizierten Vorgehens ersetzt. Dabei wurden fehlende Werte einer der Einzeldomänen (NIS-*Weakness*, NIS-*Reflexes*, QST-BSATP, QST-BSAHP,  $\Sigma$  NCS oder PBP) mit dem im Rahmen der Doppelerhebung erfassten zweiten Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ersetzt. Falls beide erhobenen Werte der Einzeldomäne fehlten, wurde dieser mit dem Durchschnittswert der Patienten ohne fehlende Werte der jeweiligen Einzeldomäne ersetzt (innerhalb der Studiengruppe). Eine Ausnahme war hier die Domäne NIS-*Weakness*: Wenn hier beide Doppelerhebungen zu einem Erhebungszeitpunkt fehlten, wurde der mNIS+7 als fehlend gewertet.

In die binären Analysen gingen Studienteilnehmer, für die der mNIS+7 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als fehlend gewertet wurde, als Non-Responder ein.

Im Gegensatz zum präspezifizierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurden für den direkten Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der lokalen

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

Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.
CMAP, Ulnares Muskelsummenpotenzial ( <i>Compound Muscle Action Potential</i> ); CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i> ; mITT, <i>modified Intention-To-Treat</i> ; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i> ; MW, Mittelwert; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score+7</i> ; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i> ; OR, <i>Odds Ratio</i> ; PBP, Lageabhängiger Blutdruck ( <i>Postural Blood Pressure</i> ); RD, Absolute Risikoreduktion ( <i>Risk Difference</i> ); RR, <i>Risk Ratio</i> ; SAP, Statistischer Analyseplan; SAP, Statistischer Analyseplan; SD, Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); SE, Standardfehler ( <i>Standard Error</i> ); SNAP, Sensorisches Nervenaktionspotenzial; V30M, Valin30Methionin

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei den Komponenten des mNIS+7 um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Darüber hinaus greifen für den mNIS+7 Maßnahmen und Strategien des Datenintegritätsplans. Dieser sollte potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign verhindern oder minimieren, die unter anderem auch die Bewertung von Wirksamkeitsendpunkten betreffen. So hatte das Studienpersonal, das die Messung der Einzelkomponenten des mNIS+7 durchführte, keinen Zugang zu vorherigen Untersuchungen. Zudem wurden die Ergebnisse des mNIS+7 im Zentrallabor (Mayo Clinic) durch zertifiziertes und qualifiziertes Studienpersonal qualitätsgesichert, die keinen Zugang zu der Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen hatten. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase



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

1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mNIS+7 daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt mNIS+7 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
mNIS+7-Gesamtwert zu Monat 9						
122	117	117	42	40	40	-0,77 [-6,03; 4,49]
60,57 (35,99)	58,19 (37,84)	-1,23 (13,25) -1,30 (1,36)	57,68 (33,71)	54,69 (36,89)	-0,40 (17,21) -0,52 (2,33)	p-Wert: 0,7717 Hedges' g: -0,05 [-0,41; 0,30]
mNIS+7-Gesamtwert zu Monat 18						
122	115	115	42	36	36	-0,77 [-6,98; 5,44]
60,57 (35,99)	60,70 (40,31)	0,92 (14,93) 0,65 (1,57)	57,68 (33,71)	55,07 (38,26)	1,59 (21,50) 1,42 (2,76)	p-Wert: 0,8076 Hedges' g: -0,05 [-0,42; 0,33]
NIS-Weakness zu Monat 9						
122	117	117	42	40	40	0,05 [-2,73; 2,82]
20,89 (19,69)	19,98 (19,41)	-0,20 (6,13) -0,21 (0,72)	21,51 (18,75)	20,35 (20,59)	-0,41 (11,13) -0,25 (1,23)	p-Wert: 0,9744 Hedges' g: 0,01 [-0,35; 0,36]
NIS-Weakness zu Monat 18						
122	115	115	42	36	36	0,78 [-3,33; 4,89]
20,89 (19,69)	22,23 (22,01)	1,69 (9,07) 1,80 (1,03)	21,51 (18,75)	21,26 (23,01)	1,19 (15,73) 1,03 (1,82)	p-Wert: 0,7096 Hedges' g: 0,07 [-0,30; 0,44]

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

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<b>NIS-Reflexes zu Monat 9</b>						
122 10,34 (6,51)	117 10,25 (6,34)	117 0,03 (3,23) -0,01 (0,28)	42 9,93 (6,98)	40 9,53 (6,80)	40 0,10 (2,88) -0,13 (0,48)	0,12 [-0,96; 1,21] p-Wert: 0,8214 Hedges' g: 0,04 [-0,32; 0,40]
<b>NIS-Reflexes zu Monat 18</b>						
122 10,34 (6,51)	115 10,43 (6,34)	115 0,38 (3,60) 0,33 (0,31)	42 9,93 (6,98)	37 10,17 (6,95)	37 1,11 (3,06) 0,89 (0,55)	-0,56 [-1,81; 0,68] p-Wert: 0,3712 Hedges' g: -0,17 [-0,54; 0,20]
<b>Quantitative Sensory Testing zu Monat 9</b>						
122 23,00 (17,48)	117 21,58 (18,97)	117 -1,18 (11,02) -1,06 (1,02)	42 19,64 (14,33)	40 18,03 (15,83)	40 -0,34 (10,65) -0,93 (1,75)	-0,14 [-4,10; 3,82] p-Wert: 0,9458 Hedges' g: -0,01 [-0,37; 0,34]
<b>Quantitative Sensory Testing zu Monat 18</b>						
122 23,00 (17,48)	115 21,66 (19,34)	115 -1,27 (11,10) -1,42 (1,02)	42 19,64 (14,33)	38 17,66 (14,07)	38 -1,13 (9,84) -1,65 (1,76)	0,24 [-3,74; 4,22] p-Wert: 0,9070 Hedges' g: 0,02 [-0,34; 0,39]
<b>Σ5 Nerve Conduction Studies zu Monat 9</b>						
122 5,98 (3,47)	117 6,01 (3,47)	117 0,10 (0,82) 0,12 (0,07)	42 6,16 (3,31)	40 6,41 (3,24)	40 0,33 (0,79) 0,37 (0,13)	-0,25 [-0,54; 0,04] p-Wert: 0,0895 Hedges' g: -0,32 [-0,68; 0,04]
<b>Σ5 Nerve Conduction Studies zu Monat 18</b>						
122 5,98 (3,47)	115 5,97 (3,57)	115 0,06 (1,02) 0,08 (0,10)	42 6,16 (3,31)	38 6,46 (3,22)	38 0,43 (1,26) 0,46 (0,18)	-0,37 [-0,77; 0,02] p-Wert: 0,0645 Hedges' g: -0,35 [-0,71; 0,02]
<b>Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 9</b>						
122 0,36 (0,60)	117 0,37 (0,67)	117 0,02 (0,58) 0,01 (0,05)	42 0,44 (0,70)	40 0,38 (0,68)	40 -0,09 (0,65) -0,05 (0,09)	0,06 [-0,15; 0,26] p-Wert: 0,5873 Hedges' g: 0,10 [-0,26; 0,46]

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

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 18						
122	115	115	42	38	38	-0,01 [-0,22; 0,20]
0,36 (0,60)	0,41 (0,66)	0,06 (0,63) 0,05 (0,05)	0,44 (0,70)	0,50 (0,71)	0,01 (0,58) 0,06 (0,09)	p-Wert: 0,9170 Hedges' g: -0,02 [-0,38; 0,35]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp und das Alter bei Krankheitsbeginn als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score+7</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; PBP, Lageabhängiger Blutdruck (<i>Postural Blood Pressure</i>); SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE, Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>						

Tabelle 4-24: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 (< 0 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
mNIS+7-Gesamtwert zu Monat 9						
60 (49,2)	57 (46,7)	5 (4,1)	22 (52,4)	18 (42,9)	2 (4,8)	RR: 0,940 [0,670; 1,321] OR: 0,883 [0,438; 1,780] RD: -3,201 [-20,717; 14,316] p-Wert: 0,7288
mNIS+7-Gesamtwert zu Monat 18						
58 (47,5)	57 (46,7)	7 (5,7)	16 (38,1)	20 (47,6)	6 (14,3)	RR: 1,248 [0,810; 1,922] OR: 1,467 [0,718; 3,000] RD: 9,446 [-7,707; 26,599] p-Wert: 0,2931

a: Responder waren definiert als Patienten mit einer Verbesserung (Veränderung zu Baseline < 0 Punkte); Non-Responder waren definiert als Patienten mit einer Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung zu Baseline  $\geq 0$  Punkte).

b: Für die Verbesserung wurden das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score+7*; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (*modified Intention-To-Treat*, mITT); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, *Odds Ratio*; RD, Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*

Nach 18 Monaten Behandlung zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik unter Vutrisiran bzw. Patisiran, gemessen mittels des mNIS+7-Gesamtwertes (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -0,77 [-6,98; 5,44], p-Wert = 0,8076). Auch in den Einzeldomänen des mNIS+7 wurde eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-23).

Dabei führt die Behandlung mit Vutrisiran bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der Erkrankung, eine Verschlechterung der polyneuropathischen Symptome wird verhindert. Dies zeigt sich zum einen in der mittleren Veränderung des mNIS+7-Gesamtwertes und auch in den Werten der mNIS+7-Einzeldomänen von Baseline zu Monat 18 (mNIS+7-Gesamtwert, LS *Mean* (SE) Veränderung zu Baseline: 0,65 (1,57); Tabelle 4-23). Zum anderen wurde im Rahmen der binären Analyse, in der alle Patienten mit einer Verbesserung (< 0 Punkte im Vergleich zu Baseline) als Responder eingestuft wurden, eine vergleichbare Anzahl an Respondern nach 18 Monaten unter Vutrisiran und Patisiran berichtet, mit einem leicht höheren Anteil an Respondern in der Vutrisiran-Gruppe (47,5 % vs. 38,1 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,248 [0,810; 1,922], p-Wert = 0,2931; Tabelle 4-24). Dabei bestätigt der hohe Anteil an Respondern in beiden Gruppen die gute Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran bei der Stabilisierung und teilweisen Verbesserung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie.

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf die polyneuropathische Symptomatik im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Für die Vutrisirangruppe zeigt sich eine Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik von Baseline zu Monat 18, wohingegen in der Placebogruppe der Studie APOLLO eine Verschlechterung auftritt. Im Behandlungseffekt wird der statistisch signifikante Vorteil der Vutrisirangruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu Monat 18 deutlich (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -28,55 [-34,00; -23,10], p-Wert =  $6,505 \times 10^{-20}$ ). Diese Stabilisierung und teilweise Verbesserung der polyneuropathischen Symptome unter der Behandlung mit Vutrisiran zeigt sich auch in dem deutlichen Unterschied der Patienten mit einer Verbesserung des mNIS+7-Gesamtwertes (< 0 Punkte im Vergleich zu Baseline), mit 48,3 % der Patienten in der Vutrisirangruppe und nur 3,9 % der Patienten in der Placebogruppe (OR [95 %-KI]: 22,9 [6,8; 76,9], p-Wert =  $7,530 \times 10^{-11}$ ) [4].

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

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-A uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7“.

#### 4.3.1.3.1.2 Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Der NIS ist ein zusammengesetzter Endpunkt und bildet sensomotorische Fähigkeiten und Empfindungsstörungen ab. Die Veränderung des NIS wird zum Zeitpunkt Baseline sowie zu Monat 9 und Monat 18 erhoben. Der NIS wurde zu jedem Zeitpunkt unabhängig an zwei Tagen gemessen, wobei diese Erhebungen in einem Abstand von mindestens 24 Stunden bis maximal sieben Tagen durchgeführt wurde. Der Mittelwert der beiden Erhebungen wird dargestellt.</p> <p>Der maximale Wert beträgt 244 Punkte. Ein höherer Wert geht mit einer stärkeren Symptomatik einher.</p> <p>Der NIS beinhaltet drei separat zu beurteilende Domänen, welche in Summe den NIS-Gesamtwert bilden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS-Weakness (max. 192 Punkte) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Upper Limbs</li> <li>○ Lower Limbs/Cranial Nerves</li> </ul> </li> <li>• NIS-Reflexes (max. 20 Punkte)</li> <li>• NIS-Sensation (max. 32 Punkte)</li> </ul> <p>Der Wert zu Baseline (1. Erhebung) wurde innerhalb von 21 Tagen vor dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Tag 1 der Studie) erhoben. Die Domänen des NIS, die gleich mit den Domänen des mNIS+7 sind (NIS-Weakness und NIS-Reflexes) wurden für beide Endpunkte zusammen erhoben.</p>

Ergebnisdarstellung

- Veränderung des NIS-Gesamtwertes und der Werte der NIS-Einzeldomänen von Baseline zu Monat 9 und Monat 18
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ( $< 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline; Responder) oder Verschlechterung/Stabilisierung ( $\geq 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline, Non-Responder) im NIS-Gesamtwert zu Monat 9 und Monat 18

Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung

Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp und das Alter bei Krankheitsbeginn als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung  $\times$  Visite.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS *Mean* mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Die Ergebnisse wurden sowohl für den Gesamtwert des NIS als auch für dessen einzelne Domänen ermittelt.

Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' *g*) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].

Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die binäre Analyse wurde entsprechend der Präspezifikation zum mNIS+7 eine Verbesserung ( $< 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline; Responder) oder Verschlechterung/Stabilisierung ( $\geq 0$  Punkte im Vergleich zu Baseline; Non-Responder) im NIS-Gesamtwert zu Monat 9 bzw. Monat 18 im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung umfasst Anzahl und Anteil der Responder bzw. Non-Responder für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt für eine Verbesserung ( $< 0$  Punkte) wird durch das OR, das RR und die RD unter Angabe des 95 %-KI dargestellt, wobei das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wurde. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.

Imputation fehlender Werte

Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte eine Imputation fehlender Werte nicht, wenn die Angaben des NIS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vollständig fehlten. Falls ausschließlich Werte der Einzeldomänen des NIS fehlten, wurden die fehlenden Werte der jeweiligen Einzeldomäne entsprechend des im SAP präspezifizierten Vorgehens ersetzt. Dabei wurden fehlende Werte einer der Einzeldomänen (NIS-*Weakness*, NIS-*Reflexes*, NIS-*Sensation*) mit dem im Rahmen der Doppelerhebung erfassten zweiten Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ersetzt. Falls beide erhobenen Werte der Einzeldomäne fehlten, wurde dieser mit dem Durchschnittswert der Patienten ohne fehlende Werte der jeweiligen Einzeldomäne ersetzt (innerhalb der Studiengruppe). Eine Ausnahme war hier die NIS-*Weakness*: Wenn hier beide Doppelerhebungen zu einem Erhebungszeitpunkt fehlten, wurde der NIS als fehlend gewertet.

In die binären Analysen gingen Studienteilnehmer, für die der NIS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als fehlend gewertet wurde, als Non-Responder ein.

Im Gegensatz zum präspezifizierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurden für den direkten Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der lokalen Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.

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

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KI, Konfidenzintervall; LS, *Least Squares*; mITT, *modified Intention-To-Treat*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score+7*; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; OR, *Odds Ratio*; RD, absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; SAP, Statistischer Analyseplan; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*); V30M, Valin30Methionin

*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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei den Komponenten des NIS um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Darüber hinaus greifen für den NIS die Maßnahmen und Strategien des Datenintegritätsplans. Dieser sollte potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign verhindern oder minimieren, die unter anderem auch die Bewertung von Wirksamkeitsendpunkten betreffen. So hatte das Studienpersonal, das die Messung der Einzelkomponenten des mNIS+7 durchführte, keinen Zugang zu vorherigen Untersuchungen. Zudem wurden die Ergebnisse des mNIS+7 im Zentrallabor (Mayo Clinic) durch zertifiziertes und qualifiziertes Studienpersonal qualitätsgesichert, die keinen Zugang zu der Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen hatten. Dieser Datenintegritätsplan greift damit auch für die Domänen NIS-*Weakness* und NIS-*Reflexes*. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder

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

eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NIS daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
NIS-Gesamtwert zu Monat 9						
122	117	117	42	40	40	0,57 [-2,86; 4,00]
43,02 (28,63)	41,94 (28,85)	-0,21 (8,03) -0,19 (0,89)	43,11 (28,23)	40,70 (29,88)	-0,86 (12,69) -0,77 (1,53)	p-Wert: 0,7425 Hedges' g: 0,06 [-0,30; 0,42]
NIS-Gesamtwert zu Monat 18						
122	115	115	42	36	36	0,42 [-4,64; 5,47]
43,02 (28,63)	45,05 (32,20)	2,62 (11,86) 2,73 (1,27)	43,11 (28,23)	42,95 (33,08)	2,78 (17,83) 2,31 (2,24)	p-Wert: 0,8708 Hedges' g: 0,03 [-0,34; 0,40]
NIS-Weakness zu Monat 9						
122	117	117	42	40	40	0,05 [-2,73; 2,82]
20,89 (19,69)	19,98 (19,41)	-0,20 (6,13) -0,21 (0,72)	21,51 (18,75)	20,35 (20,59)	-0,41 (11,13) -0,25 (1,23)	p-Wert: 0,9744 Hedges' g: 0,01 [-0,35; 0,36]
NIS-Weakness zu Monat 18						
122	115	115	42	36	36	0,78 [-3,33; 4,89]
20,89 (19,69)	22,23 (22,01)	1,69 (9,07) 1,80 (1,03)	21,51 (18,75)	21,26 (23,01)	1,19 (15,73) 1,03 (1,82)	p-Wert: 0,7096 Hedges' g: 0,07 [-0,30; 0,44]



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

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
NIS-Reflexes zu Monat 9						
122	117	117	42	40	40	0,12 [-0,96; 1,21]
10,34 (6,51)	10,25 (6,34)	0,03 (3,23) -0,01 (0,28)	9,93 (6,98)	9,53 (6,80)	0,10 (2,88) -0,13 (0,48)	p-Wert: 0,8214 Hedges' g: 0,04 [-0,32; 0,40]
NIS-Reflexes zu Monat 18						
122	115	115	42	37	37	-0,56 [-1,81; 0,68]
10,34 (6,51)	10,43 (6,34)	0,38 (3,60) 0,33 (0,31)	9,93 (6,98)	10,17 (6,95)	1,11 (3,06) 0,89 (0,55)	p-Wert: 0,3712 Hedges' g: -0,17 [-0,54; 0,20]
NIS-Sensation zu Monat 9						
122	117	117	42	40	40	0,60 [-0,66, 1,86]
11,79 (7,13)	11,72 (7,66)	-0,04 (3,32) -0,00 (0,33)	11,67 (7,08)	10,83 (6,65)	-0,55 (4,00) -0,60 (0,56)	p-Wert: 0,3482 Hedges' g: 0,17 [-0,18; 0,53]
NIS-Sensation zu Monat 18						
122	115	115	42	37	37	0,19 [-1,31, 1,69]
11,79 (7,13)	12,40 (7,84)	0,55 (4,03) 0,57 (0,38)	11,67 (7,08)	11,81 (7,04)	0,34 (4,21) 0,38 (0,67)	p-Wert: 0,8020 Hedges' g: 0,05 [-0,32; 0,42]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp und das Alter bei Krankheitsbeginn als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE, Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>						

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS (< 0 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
NIS-Gesamtwert zu Monat 9						
56 (45,9)	61 (50,0)	5 (4,1)	21 (50,0)	19 (45,2)	2 (4,8)	RR: 0,918 [0,642; 1,315] OR: 0,849 (0,421; 1,714) RD: -4,098 [-21,615; 13;419] p-Wert: 0,6498
NIS-Gesamtwert zu Monat 18						
49 (40,2)	66 (54,1)	7 (5,7)	11 (26,2)	25 (59,5)	6 (14,3)	RR: 1,521 [0,875; 2,642] OR: 1,870 [0,858; 4,073] RD: 13,973 [-1,916; 29,863] p-Wert: 0,1133
<p>a: Responder waren definiert als Patienten mit einer Verbesserung (Veränderung zu Baseline &lt; 0 Punkte); Non-Responder waren definiert als Patienten mit einer Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung zu Baseline <math>\geq</math> 0 Punkte).</p> <p>b: Für die Verbesserung wurden das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i></p>						

Nach 18 Monaten Behandlung zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik unter Vutrisiran bzw. Patisiran, gemessen mittels des NIS-Gesamtwertes (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,42 [-4,64; 5,47], p-Wert = 0,8708). Auch in den Einzeldomänen des NIS wurde eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-27).

Im Rahmen der binären Analyse, in der alle Patienten mit einer Verbesserung (< 0 Punkte im Vergleich zu Baseline) als Responder eingestuft wurden, zeigt sich in den Behandlungsgruppen eine vergleichbare Anzahl an Respondern nach 18 Monaten, mit einem höheren Anteil an Respondern in der Vutrisiran-Gruppe (40,2 % vs. 26,2 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,521 [0,875; 2,642], p-Wert = 0,1133; Tabelle 4-28).

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

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf die polyneuropathische Symptomatik im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Für die Vutrisirangruppe zeigt sich eine Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik zu Monat 18, wohingegen für die Placebogruppe der Studie APOLLO eine Verschlechterung beobachtet wird. Im Behandlungseffekt wird der statistisch signifikante Vorteil der Vutrisirangruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu Monat 18 deutlich (LS Mean Difference [95 %-KI]: -22,75 [-27,74; -17,76], p-Wert =  $3,742 \times 10^{-16}$ ) [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-A uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS“.

#### **4.3.1.3.1.3 Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI**

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Der mBMI, bei dem der BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m<sup>2</sup>]) der Patienten mit deren Serumalbumin-Spiegel [g/L] multipliziert wird, spiegelt direkt den Ernährungszustand der betroffenen Patienten wider. Dabei impliziert ein mBMI-Wert von &lt; 750 kg/m<sup>2</sup> g/L ein Untergewicht und ein Wert von &lt; 600 kg/m<sup>2</sup> g/L eine Unterernährung eines Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und drückt somit gastrointestinale Symptome der Erkrankung wie die Malabsorption sowie eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems aus.</p> <p>Der Abfall des mBMI ist stark mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert und prognostisch ungünstig. Dahingegen ist eine Zunahme des mBMI mit einer Verbesserung der</p>

neurologischen Funktion und der Lebensqualität der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose verbunden.

Der mBMI wurde zum Zeitpunkt Baseline, Tag 85, Tag 169, Monat 9, Tag 337, Tag 421, Tag 505 und zu Monat 18 erhoben.

#### Ergebnisdarstellung

- Veränderung des mBMI von Baseline zu Monat 9 und Monat 18

#### Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung

Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline ( $< 50$  vs.  $\geq 50$ ) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung  $\times$  Visite.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS Mean mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert.

Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].

#### Imputation fehlender Werte

Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Im Gegensatz zum präspezifizierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurden für den direkten Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der lokalen Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.

g, Gramm; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; kg, Kilogramm; KI, Konfidenzintervall; L, Liter; LS, *Least Squares*; m, Meter; mBMI, *modified Body Mass Index*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*)

*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.*

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem mBMI um eine objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mBMI daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
mBMI zu Monat 9 <sup>b</sup>						
122 1057,4 (233,8)	114 1062,8 (235,7)	114 2,8 (74,2) 7,2 (8,0)	42 1058,1 (228,8)	38 1066,9 (264,7)	38 -4,2 (103,5) 5,8 (13,6)	1,4 [-29,1; 31,9] p-Wert: 0,9301 Hedges' g: 0,0 [-0,3; 0,4]
mBMI zu Monat 18 <sup>b</sup>						
122 1057,4 (233,8)	115 1085,2 (242,7)	115 23,0 (101,8) 24,0 (9,2)	42 1058,1 (228,8)	38 1053,9 (237,2)	38 6,9 (91,8) 11,4 (15,9)	12,6 [-23,1; 48,4] p-Wert: 0,4860 Hedges' g: 0,1 [-0,2; 0,5]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (&lt; 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.</p> <p>b: Dargestellt sind die Hauptanalysezeitpunkte zu Monat 9 und Monat 18.</p> <p>mBMI, <i>modified Body Mass Index</i>; KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE, Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>						

Bei den mit Vutrisiran behandelten Patienten wird eine Stabilisierung oder Verbesserung des Ernährungszustandes, gemessen mittels des mBMI, zu Monat 18 beobachtet (LS Mean (SE) Veränderung zu Baseline: 24,0 (9,2); Tabelle 4-31). Im Vergleich zu Patisiran wird dabei eine größere Zunahme des mBMI und somit eine Verbesserung des Ernährungszustandes für die mit Vutrisiran behandelten Patienten beobachtet, jedoch ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (LS Mean Difference [95 %-KI]: 12,6 [-23,1; 48,4], p-Wert = 0,4860; Tabelle 4-31).

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf den Ernährungszustand im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Die Stabilisierung des Ernährungszustandes der Patienten in der Vutrisirangruppe wird auch durch diesen Vergleich deutlich. Im Gegensatz zu Vutrisiran zeigt sich in der Placebogruppe eine Verschlechterung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI mit einer Veränderung des LS Mean (SE) von -115,7 (13,4) von Baseline zu Monat 18. Im Vergleich ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für

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

Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 140,7 [108,4; 172,9], p-Wert =  $4,159 \times 10^{-15}$ ) [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

#### 4.3.1.3.1.4 Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Beim T10MWT werden die Patienten dazu angehalten, selbstständig ohne Hilfe einer anderen Person und so schnell wie möglich eine 10 Meter-Distanz zurückzulegen. Dabei wird die Geschwindigkeit gemessen [m/s], die die Patienten beim Überwinden dieser Distanz benötigen. Gehhilfen, die das Gehen der Patienten ohne Hilfe von außenstehenden Personen ermöglichen, sind dabei prinzipiell erlaubt.</p> <p>Der T10MWT wurde zu den Zeitpunkten Baseline, zu Monat 9 und zu Monat 18 erhoben. Dabei wurde der T10MWT wurde zu jedem Zeitpunkt unabhängig an zwei Tagen gemessen, wobei diese Erhebungen in einem Abstand von mindestens 24 Stunden bis maximal sieben Tagen durchgeführt wurde. Der Wert des T10MWT [m/s] wurde wie im Folgenden beschrieben bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beide Messwerte zum Erhebungszeitpunkt liegen vor: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studienteilnehmer war zu beiden Messungen in der Lage, die Distanz zu bewältigen – 10/Mittelwert der 1. und 2. gemessene Zeit [m/s]</li> <li>○ Studienteilnehmer war zu nur einer Messung in der Lage, die Distanz zu bewältigen – Mittelwert von 0 und 10/Mittelwert 2. gemessene Zeit [m/s]</li> <li>○ Studienteilnehmer war zu beiden Messungen nicht in der Lage, die Distanz zu bewältigen – Wert der Messung wird mit 0 beziffert</li> </ul> </li> </ul>

- Ein Messwert fehlt zum Erhebungszeitpunkt:
  - Studienteilnehmer war in der Lage, die Distanz zu bewältigen – 10/gemessene Zeit [m/s]
  - Studienteilnehmer war nicht in der Lage, die Distanz zu bewältigen – Wert der Messung wird mit 0 beziffert

#### Ergebnisdarstellung

- Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT von Baseline zu Monat 9 und Monat 18
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung ( $> 0$  m/s im Vergleich zu Baseline; Responder) oder Verschlechterung/Stabilisierung ( $\leq 0$  m/s im Vergleich zu Baseline, Non-Responder) zu Monat 9 und Monat 18

#### Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung

Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline ( $< 50$  vs.  $\geq 50$ ) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung  $\times$  Visite.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS *Mean* mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert.

Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' *g*) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].

#### Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die binäre Analyse wurde entsprechend der Präspezifikation im SAP eine Verbesserung ( $> 0$  m/s im Vergleich zu Baseline; Responder) oder Verschlechterung/Stabilisierung ( $\leq 0$  m/s im Vergleich zu Baseline; Non-Responder) im T10MWT zu Monat 9 bzw. Monat 18 im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung umfasst Anzahl und Anteil der Responder bzw. Non-Responder für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt für eine Verbesserung ( $> 0$  m/s) wird durch das OR, das RR und die RD unter Angabe des 95 %-KI dargestellt, wobei das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wurde. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.

#### Imputation fehlender Werte

Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

In die binären Analysen gingen Studienteilnehmer, für die der T10MWT zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als fehlend gewertet wurde, als Non-Responder ein.

Im Gegensatz zum präspezifizierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurden für den direkten Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der lokalen Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; LS, *Least Squares*; m, Meter; mITT, *modified Intention-To-Treat*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; OR, *Odds Ratio*; RD, Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; s, Sekunde; SAP, Statistischer Analyseplan; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*); T10MWT, *Timed 10-Meter Walk Test*; V30M, Valin30Methionin



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

*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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem T10MWT um eine objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt T10MWT daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt T10MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
T10MWT zu Monat 9						
122 1,006 (0,393)	115 1,022 (0,441)	115 0,002 (0,183) -0,012 (0,019)	42 1,011 (0,400)	40 0,996 (0,469)	40 -0,037 (0,197) -0,054 (0,031)	0,042 [-0,026; 0,111] p-Wert: 0,2196 Hedges' g: 0,229 [-0,129; 0,588]
T10MWT zu Monat 18						
122 1,006 (0,393)	113 1,018 (0,454)	113 -0,019 (0,260) -0,032 (0,026)	42 1,011 (0,400)	38 1,006 (0,498)	38 -0,043 (0,276) -0,070 (0,043)	0,038 [-0,059; 0,135] p-Wert: 0,4408 Hedges' g: 0,145 [-0,221; 0,511]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (&lt; 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE, Standardfehler (<i>Standard Error</i>); T10MWT, <i>Timed 10-Meter Walk Test</i></p>						

Tabelle 4-35: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non- Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non- Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
T10MWT zu Monat 9						
55 (45,1)	60 (49,2)	7 (5,7)	13 (31,0)	27 (64,3)	2 (4,8)	RR: 1,456 [0,888; 2,388] OR: 1,825 [0,867; 3,841] RD: 14,130 [-2,406; 30,665] p-Wert: 0,1123

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

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
T10MWT zu Monat 18						
58 (47,5)	55 (45,1)	9 (7,4)	15 (35,7)	23 (54,8)	4 (9,5)	RR: 1,338 [0,857; 2,090] OR: 1,647 [0,799; 3,398] RD: 11,827 [-5,159; 28,813] p-Wert: 0,1756
<p>a: Responder waren definiert als Patienten mit einer Verbesserung (Veränderung zu Baseline &gt; 0 m/s); Non-Responder waren definiert als Patienten mit einer Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung zu Baseline ≤ 0 m/s).</p> <p>b: Für die Verbesserung wurden das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; m, Meter; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; s, Sekunde; T10MWT, <i>Timed 10 Meter-Walk-Test</i></p>						

Für den T10MWT zeigt sich eine Stabilisierung der Mobilität bei Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden, die Zeit für die 10-Meter-Strecke hat sich von Baseline zu Monat 18 nur geringfügig verändert (LS *Mean* (SE) Veränderung von Baseline: -0,032 (0,026); Tabelle 4-34). Im Vergleich zu Patienten, die mit Patisiran behandelt wurden, ergibt sich zu Monat 18 eine vergleichbare Wirksamkeit in beiden Behandlungsgruppen (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,038 [-0,059; 0,135], p-Wert = 0,4408; Tabelle 4-34). Auch in der binären Analyse drückt sich die gute Wirksamkeit von Vutrisiran mit einer leicht höheren Rate an Patienten mit einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (Veränderung von > 0 m/s im Vergleich zu Baseline) im Vergleich zu Patisiran zu Monat 18 aus (47,5 % vs. 35,7 %; RR [95 %-KI]: 1,338 [0,857; 2,090]; p-Wert = 0,1756; Tabelle 4-35).

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf die Mobilität anhand des T10MWT im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Die Stabilisierung der Mobilität durch die Behandlung mit Vutrisiran wird auch durch diesen Vergleich deutlich. Die Patienten der Placebogruppe zeigten im Vergleich zu Baseline eine Verschlechterung in dem T10MWT nach 18 Monaten mit einer Veränderung des LS *Mean* (SE) von -0,264 (0,036), wohingegen die Patienten mit Vutrisiran zu Monat 18 in ihrer Mobilität stabil blieben mit einer Veränderung des LS *Mean* (SE) von -0,024 (0,025). Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Vutrisiran- und Placebogruppe zu Monat 18 mit einem Vorteil für die Patienten unter Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,239 [0,154; 0,325], p-Wert =  $1,207 \times 10^{-7}$ ). Insgesamt zeigten 49,2 % der mit Vutrisiran behandelten Patienten eine

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

Verbesserung im T10MWT (Veränderung von  $> 0$  m/s im Vergleich zu Baseline), aber nur 13,0 % der Patienten in der Placebogruppe (OR [95 %-KI]: 7,2 [3,3; 15,8], p-Wert =  $1,286 \times 10^{-7}$ ) [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-A uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT“.

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

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Mit der EQ-5D-VAS bewerten Patienten selbst ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand einer vertikalen Skala von 20 cm mit einem Wertebereich von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand).</p> <p>Die EQ-5D-VAS wurde von den Studienteilnehmern zu Baseline sowie zu Monat 9 und Monat 18 Monaten angegeben.</p> <p>Für die Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse der EQ-5D-VAS wurde der gemäß Dossievorlage gültige Schwellenwert von 15 % herangezogen.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS von Baseline zu Monat 9 und Monat 18</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS, Werte im Studienverlauf als Liniendiagramm</li> <li>• Anteil Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 15</math> Punkten (Responder) oder einer Verschlechterung/Stabilisierung <math>&lt; 15</math> Punkte (Non-Responder) zu Monat 9 und Monat 18 im Vergleich zu Baseline</li> </ul>

Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung

Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs.  $\geq$  50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung  $\times$  Visite.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS Mean mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert.

Des Weiteren wird ein Liniendiagramm mit der mittleren Änderung im EQ-5D-VAS als LS Mean  $\pm$  SE gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe inklusive der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt.

Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].

Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die binäre Analyse wurde eine Verbesserung um  $\geq$  15 Punkten (Responder) oder eine Verschlechterung/Stabilisierung < 15 Punkte (Non-Responder) in der EQ-5D-VAS zu Monat 9 bzw. Monat 18 im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung umfasst Anzahl und Anteil der Responder bzw. Non-Responder für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt für eine Verbesserung ( $\geq$  15 Punkte) wird durch das OR, das RR und die RD unter Angabe des 95 %-KI dargestellt, wobei das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wurde. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.

Imputation fehlender Werte

Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

In die binären Analysen gingen Studienteilnehmer, für die die EQ-5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als fehlend gewertet wurde, als Non-Responder ein.

Im Gegensatz zum präspezifizierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurden für den direkten Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der lokalen Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D-VAS, *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale*; KI, Konfidenzintervall; LS, *Least Squares*; mITT, *modified Intention-To-Treat*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; OR, *Odds Ratio*; RD, Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*); V30M, Valin30Methionin

*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.*

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei der EQ-5D-VAS um einen patientenberichteten Endpunkt, für den in den Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A vergleichbar hohe Rücklaufquoten berichtet wurden. In Bezug auf das offene Studiendesign zeigen Erfahrungen aus onkologischen klinischen Studien, dass das Wissen über die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte nicht maßgeblich beeinflusst [82, 83]. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-VAS daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D-VAS zu Monat 9						
120	115	114	41	39	38	4,7 [-0,2; 9,7]
64,5 (18,5)	67,8 (18,5)	2,4 (17,4) -0,3 (1,3)	63,0 (16,1)	62,4 (17,8)	-1,4 (13,8) -5,0 (2,2)	p-Wert: 0,0615 Hedges' g: 0,4 [-0,0; 0,7]
EQ-5D-VAS zu Monat 18						
120	114	112	41	37	37	4,8 [-0,3; 9,9]
64,5 (18,5)	67,5 (18,2)	1,8 (17,4) -0,5 (1,3)	63,0 (16,1)	63,1 (15,3)	-2,5 (15,5) -5,3 (2,3)	p-Wert: 0,0667 Hedges' g: 0,4 [-0,0; 0,7]

a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.

EQ-5D-VAS, *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale*; KI, Konfidenzintervall; LS, *Least Squares*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (*modified Intention-To-Treat*, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*)

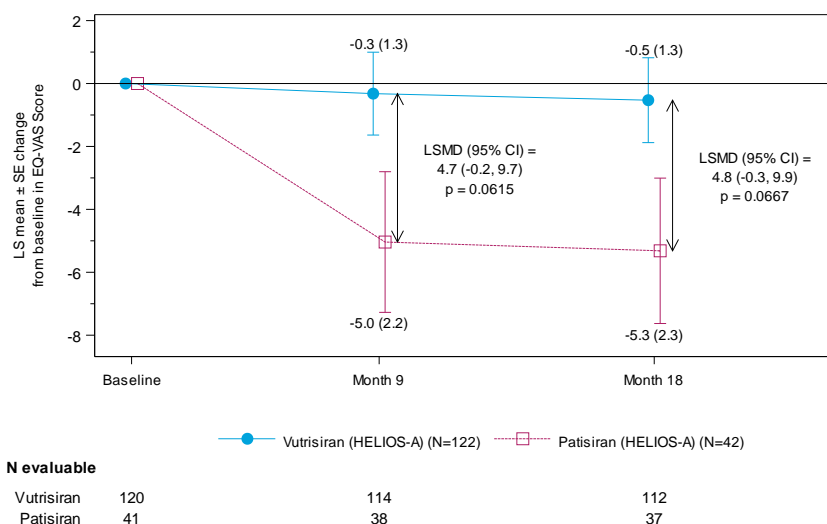


Abbildung 4-2: Liniendiagramm für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ 5D-VAS im Verlauf der Studie HELIOS-A

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D-VAS zu Monat 9						
26 (21,3)	88 (72,1)	8 (6,6)	7 (16,7)	31 (73,8)	4 (9,5)	RR: 1,257 [0,571; 2,765] OR: 1,304 [0,531; 3,201] RD: 4,645 [-8,765; 18,055] p-Wert: 0,5506
EQ-5D-VAS zu Monat 18						
27 (22,1)	85 (69,7)	10 (8,2)	4 (9,5)	33 (78,6)	5 (11,9)	RR: 2,338 [0,860; 6,355] OR: 2,697 [0,883; 8,238] RD: 12,607 [1,072; 24,143] p-Wert: 0,0735
<p>a: Responder waren definiert als Patienten mit Verbesserung (Veränderung zu Baseline <math>\geq 15</math> Punkte); Non-Responder waren definiert als Patienten mit Verschlechterung (Veränderung zu Baseline <math>&lt; 15</math> Punkte).</p> <p>b: Für die Verbesserung wurden das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>; KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i></p>						

In den Ergebnissen zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS zeigt sich für Patienten der Vutrisirangruppe nach 18 Monaten ein vergleichbarer Wert wie zu Baseline und somit eine Stabilisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten mit einer Veränderung des LS *Mean* (SE) von -0,5 (1,3). Im Vergleich der beiden Behandlungsoptionen ergibt sich ein numerischer Vorteil für Patienten der Vutrisirangruppe im Vergleich zur Patisirangruppe zu Monat 18 (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 4,8 [-0,3; 9,9], p-Wert = 0,0667; Tabelle 4-38). Dieser Effekt wurde auch bereits zu Monat 9 beobachtet (Tabelle 4-38, Abbildung 4-2).

Die Ergebnisse der binären Analyse bestätigen den positiven Effekt für Patienten der Vutrisirangruppe, in der 22,1 % eine Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte in der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline zeigten, wohingegen eine Verbesserung für 9,5 % der Patienten in der Patisirangruppe beobachtet wurde (RR [95 %-KI]: 2,338 [0,860; 6,355], p-Wert = 0,0735; Tabelle 4-39).



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

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Der stabilisierende Effekt der Behandlung mit Vutrisiran zeigt sich auch in diesem Vergleich. Hier liegt zu Monat 18 ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten der Vutrisirangruppe im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS vor (LS Mean Difference [95 %-KI]: 13,7 [8,7; 18,7], p-Wert =  $2,214 \times 10^{-7}$ ) [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

#### **4.3.1.3.1.6 Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung der Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Mittels der FAP-Stadien und des PND-Wertes kann die Schwere der Polyneuropathie sowie ihre Auswirkung auf die Mobilität der Patienten klassifiziert werden. Dabei werden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit einer fortgeschrittenen Polyneuropathie einem höheren FAP-Stadium bzw. einem höheren PND-Wert zugeordnet. Höhere FAP-Stadien bzw. PND-Werte gehen dabei mit stärkeren Einschränkungen der patientenindividuellen Mobilität einher.</p> <p>Bei der FAP-Klassifizierung erfolgt eine Einteilung in vier verschiedene Stadien:</p>

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

- Stadium 0: Asymptomatisch
- Stadium 1: Patienten sind ohne Hilfsmittel gehfähig; Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert
- Stadium 2: Patienten sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen; Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik
- Stadium 3: Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig; Generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik in allen Gliedmaßen

Bei der PND-Klassifizierung erfolgt eine Einteilung in sechs verschiedene PND-Werte:

- Stadium I: Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität
- Stadium II: Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen
- Stadium IIIa: Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich
- Stadium IIIb: Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich
- Stadium IV: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit

Die FAP-Stadien bzw. PND-Werte wurden zu Baseline, zu Monat 9 und Monat 18 erhoben.

Als klinisch relevante Veränderung wird ein Wechsel in ein niedrigeres FAP-Stadium bzw. zu einem niedrigeren PND-Wert im Vergleich zu Baseline (Verbesserung) dargestellt.

#### Ergebnisdarstellung

- Anteil Patienten mit einer Verbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums zu Monat 9 und Monat 18 im Vergleich zu Baseline
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung der Mobilität gemessen anhand des PND-Wertes zu Monat 9 und Monat 18 im Vergleich zu Baseline

#### Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die binäre Analyse wurde entsprechend der Präspezifikation im SAP eine Verbesserung (Wechsel in ein niedrigeres FAP-Stadium bzw. zu einem niedrigeren PND-Wert), Stabilisierung (gleichbleibendes FAP-Stadium bzw. gleichbleibender PND-Wert) oder Verschlechterung (Wechsel in ein höheres FAP-Stadium bzw. zu einem höheren PND-Wert) zu Monat 9 bzw. Monat 18 im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung umfasst Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt für eine Verbesserung wird durch das OR, das RR und die RD unter Angabe des 95 %-KI dargestellt, wobei das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wurde. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.

#### Imputation fehlender Werte

In die binären Analysen gingen Studienteilnehmer, für die das FAP-Stadium oder der PND-Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als fehlend gewertet wurde, als Non-Responder ein.

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); KI, Konfidenzintervall; OR, *Odds Ratio*; PND, *Polyneuropathy Disability*; RD Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; SAP, Statistischer Analyseplan; V30M, Valin30Methionin

*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.*

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich hierbei um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung der Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte FAP-Stadium und PND-Wert daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte FAP-Stadium und PND-Wert für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Verbesserung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)				Patisiran (N = 42)				Vutrisiran vs. Patisiran
Patienten mit Verbesserung <sup>a</sup>	Patienten mit Stabilisierung <sup>a</sup>	Patienten mit Verschlechterung <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Patienten mit Verbesserung <sup>a</sup>	Patienten mit Stabilisierung <sup>a</sup>	Patienten mit Verschlechterung <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Veränderung des FAP-Stadiums zu Monat 9								
4 (3,3)	84 (68,9)	6 (4,9)	28 (23,0)	2 (4,8)	32 (76,2)	0	8 (19,0)	RR: 0,658 [0,122; 3,558] OR: 0,648 [0,113; 3,726] RD: -1,483 [-8,657; 5,691] p-Wert: 0,6252
Veränderung des FAP-Stadiums zu Monat 18								
5 (4,1)	101 (82,8)	9 (7,4)	7 (5,7)	1 (2,4)	36 (85,7)	1 (2,4)	4 (9,5)	RR: 1,686 [0,207; 13,702] OR: 1,718 [0,196; 15,053] RD: 1,717 [-4,082; 7,517] p-Wert: 0,6216
<p>a: Verbesserung, Wechsel in ein niedrigeres FAP-Stadium; Stabilisierung, Gleichbleibendes FAP-Stadium; Verschlechterung, Wechsel in ein höheres FAP-Stadium</p> <p>b: Für die Verbesserung wurden das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat, mITT</i>); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i></p>								

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Verbesserung der Mobilität gemessen anhand des PND-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)				Patisiran (N = 42)				Vutrisiran vs. Patisiran
Patienten mit Verbesserung <sup>a</sup>	Patienten mit Stabilisierung <sup>a</sup>	Patienten mit Verschlechterung <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Patienten mit Verbesserung <sup>a</sup>	Patienten mit Stabilisierung <sup>a</sup>	Patienten mit Verschlechterung <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Veränderung des PND-Wertes zu Monat 9								
8 (6,6)	72 (59,0)	14 (11,5)	28 (23,0)	0	29 (69,0)	5 (11,9)	8 (19,0)	RR: 3,286 [0,433; 24,914] OR: 3,475 [0,432; 27,969] RD: 6,557 [2,165; 10,950] p-Wert: 0,2141

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

Vutrisiran (N = 122)				Patisiran (N = 42)				Vutrisiran vs. Patisiran
Patienten mit Verbesserung <sup>a</sup>	Patienten mit Stabilisierung <sup>a</sup>	Patienten mit Verschlechterung <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Patienten mit Verbesserung <sup>a</sup>	Patienten mit Stabilisierung <sup>a</sup>	Patienten mit Verschlechterung <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Veränderung des PND-Wertes zu Monat 18								
13 (10,7)	82 (67,2)	20 (16,4)	7 (5,7)	1 (2,4)	30 (71,4)	7 (16,7)	4 (9,5)	RR: 3,183 [0,610; 16,610] OR: 3,474 [0,615; 19,617] RD: 8,275 [1,117; 15,433] p-Wert: 0,1386
<p>a: Verbesserung, Wechsel zu einem niedrigeren PND-Wert; Stabilisierung, gleichbleibender PND-Wert; Verschlechterung, Wechsel zu einem höheren PND-Wert</p> <p>b: Für die Verbesserung wurden das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; PND, <i>Polyneuropathy Disability</i>; RD Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i></p>								

Zu Monat 9 und 18 zeigt sich in der Mobilität der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung sowohl in der Vutrisirangruppe als auch in der Patisirangruppe für das FAP-Stadium (Patienten mit Stabilisierung Vutrisiran vs. Patisiran zu Monat 18: 82,8 % vs. 85,7 %; Tabelle 4-42) und auch für den PND-Wert (Patienten mit Stabilisierung Vutrisiran vs. Patisiran zu Monat 18: 67,2 % vs. 71,4 %; Tabelle 4-43). Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung in der Mobilität zu Monat 18 wurde eine vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran für das FAP-Stadium bzw. den PND-Wert beobachtet (FAP, RR [95 %-KI]: 1,686 [0,207; 13,702], p-Wert = 0,6216; PND, RR [95 %-KI]: 3,183 [0,610; 16,610], p-Wert = 0,1386; Tabelle 4-42 bzw. Tabelle 4-43). Insgesamt wurde für einen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbaren Anteil an Patienten eine Stabilisierung oder Verbesserung in Bezug auf das FAP-Stadium (86,9 % unter Vutrisiran vs. 88,1 % unter Patisiran) oder den PND-Wert (77,9 % unter Vutrisiran vs. 73,8 % unter Patisiran) beobachtet (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43).

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf die Mobilität im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Der stabilisierende Effekt bei Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden, zeigt sich auch hier. Im Vergleich zu Baseline wurde bei 34 (44,2 %) Patienten in der Placebogruppe ein stabiles FAP-Stadium und bei 23 (29,9 %) Patienten ein stabiler PND-Wert nach 18 Monaten verzeichnet. Eine Verbesserung unter Placebo zu Monat 18 wurde weder für das FAP-Stadium noch für den PND-Wert beobachtet. Insgesamt verschlechterte sich die Mobilität im Vergleich zu Baseline nach FAP-Stadium bei 21 (27,3 %) Patienten und nach PND-Wert bei 32 (41,6 %) Patienten in der Placebogruppe

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen nach 18 Monaten. Dahingegen zeigt sich in der Vutrisirangruppe nach jeweils 18 Monaten für nur 9 (7,4 %) Patienten eine Verschlechterung im FAP-Stadium bzw. für 20 (16,4 %) Patienten im PND-Wert [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-A uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP- und des PND-Wertes“.

#### **4.3.1.3.1.7 Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I**

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Die Kardiomyopathie ist eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Manifestation der hATTR-Amyloidose. Herzversagen ist eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten. Deshalb wurden die Studienteilnehmer während der Studie HELIOS-A bezüglich der kardialen Manifestation der hATTR-Amyloidose untersucht. Dazu wurde die Serumkonzentration der kardialen Biomarker NT-proBNP, Troponin T und Troponin I zu Baseline, zu Woche 12, Woche 24, Monat 9, Woche 48, Woche 60, Woche 72 und zu Monat 18 in einem zentralen Labor bestimmt.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I zu Monat 9 und Monat 18 im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p><u>Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung</u></p> <p>Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei</p>

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

<p>Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (&lt; 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite.</p> <p>In den Ergebnistabellen wird für die Endpunkte Troponin T bzw. Troponin I die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS <i>Mean</i> mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS <i>Mean Difference</i>) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Für den Endpunkt NT-proBNP wird das geometrische Mittel ± SE dargestellt. Dazu wurde eine logarithmische Transformation der Daten vorgenommen, auf deren Basis auch das MMRM-Modell und das Hedges' g (siehe unten) berechnet wurden. Die Änderung zu Baseline wird als GFC und der Behandlungseffekt als GFCR unter Angabe des 95 %-KI ausgedrückt.</p> <p>Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].</p> <p><u>Imputation fehlender Werte</u></p> <p>Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.</p>
<p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; GFC, Adjustierter geometrischer Änderungsfaktor (<i>Geometric Fold Change</i>); GFCR, Adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>); KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; MW, Mittelwert; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE, Standardfehler (<i>Standard Error</i>); V30M, Valin30Methionin</p>

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration von NT-proBNP, Troponin T und Troponin I“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich hierbei um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung der Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte NT-proBNP, Troponin T und Troponin I daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n geometrische Mittel (SE) [ng/L]	n geometrische Mittel (SE) [ng/L]	n GFC [95 %-KI]	n geometrische Mittel (SE) [ng/L]	n geometrische Mittel (SE) [ng/L]	n GFC [95 %-KI]	GFCR [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
NT-proBNP zu Monat 9 <sup>b</sup>						
122 273,006 (42,240)	113 254,004 (37,688)	113 1,007 [0,902; 1,123]	42 317,226 (91,250)	38 293,354 (84,074)	38 1,112 [0,923; 1,340]	0,905 [0,734; 1,117] p-Wert: 0,3496 Hedges' g: -0,176 [-0,543; 0,190]
NT-proBNP zu Monat 18 <sup>b</sup>						
122 273,006 (42,240)	114 227,153 (36,957)	114 0,953 [0,833; 1,089]	42 317,226 (91,250)	38 259,515 (74,847)	38 1,023 [0,814; 1,287]	0,931 [0,718; 1,207] p-Wert: 0,5873 Hedges' g: -0,101 [-0,466; 0,265]



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

a: Es wurde eine logarithmische Transformation der Daten vorgenommen, auf deren Basis auch das MMRM-Modell und das Hedges' g berechnet wurden. Die Änderung zu Baseline wird als GFC und der Behandlungseffekt als GFCR unter Angabe des 95 %-KI ausgedrückt. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.

b: Dargestellt sind die Hauptanalysezeitpunkte zu Monat 9 und Monat 18.

GFC, Adjustierter geometrischer Änderungsfaktor (*Geometric Fold Change*); GFCR, Adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (*Geometric Fold Change Ratio*); KI, Konfidenzintervall; LS, *Least Squares*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (*modified Intention-To-Treat*, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des Troponin T und Troponin I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD) LS Mean (SE) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD) LS Mean (SE) [ng/L]	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Troponin T zu Monat 9 <sup>b</sup>						
122 35,721 (44,093)	113 32,115 (22,500)	113 0,027 (8,878) -0,578 (1,365)	40 43,350 (44,641)	38 45,737 (45,015)	36 6,722 (21,418) 5,589 (2,421)	-6,167 [-11,511; -0,823] p-Wert: 0,0238 Hedges' g: -0,463 [-0,840; -0,086]
Troponin T zu Monat 18 <sup>b</sup>						
122 35,721 (44,093)	113 32,504 (28,334)	113 1,230 (14,927) 0,748 (1,372)	40 43,350 (44,641)	37 33,811 (21,803)	36 -1,444 (10,180) 1,341 (2,436)	-0,593 [-5,978; 4,793] p-Wert: 0,8288 Hedges' g: -0,040 [-0,413; 0,334]
Troponin I zu Monat 9 <sup>b</sup>						
122 36,693 (121,694)	112 24,149 (52,650)	112 -2,277 (21,660) -0,663 (4,811)	42 67,950 (199,176)	38 94,847 (357,275)	38 29,555 (151,197) 23,508 (8,242)	-24,171 [-42,737; -5,604] p-Wert: 0,0108 Hedges' g: -0,419 [-0,788; -0,050]

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

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD) LS Mean (SE) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD) LS Mean (SE) [ng/L]	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Troponin I zu Monat 18 <sup>b</sup>						
122	112	112	42	36	36	-23,480 [-42,413; -4,547]
36,693 (121,694)	22,046 (37,399)	-4,615 (24,296) -2,808 (4,817)	67,950 (199,176)	59,875 (173,823)	24,208 (114,960) 20,672 (8,468)	p-Wert: 0,0151 Hedges' g: -0,402 [-0,779; -0,026]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (&lt; 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.</p> <p>b: Dargestellt sind die Hauptanalysezeitpunkte zu Monat 9 und Monat 18.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE, Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>						

Insgesamt zeigt sich nach 18 Monaten bei Patienten unter Vutrisiran eine Stabilisierung der Serumkonzentration des NT-proBNP mit einem GFC von 0,953 (95 %-KI: 0,833; 1,089). Diese Stabilisierung wurde auch in der Patisirangruppe beobachtet, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (GFCR [95 %-KI]: 0,931 [0,718; 1,207], p-Wert = 0,5873; Tabelle 4-46). Auch für die Serumkonzentrationen des kardialen Biomarkers Troponin T wurde eine Stabilisierung nach 18 Monaten im Vergleich zu Baseline mit einer Veränderung des LS Mean (SE) von 0,748 (1,372) unter Vutrisiran bei einer vergleichbaren Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran beobachtet (LS Mean Difference [95 %-KI]: -0,593 [-5,978; 4,793], p-Wert = 0,8288; Tabelle 4-47). Die Serumkonzentration des Troponin I nahm bei Patienten der Vutrisirangruppe nach 18 Monaten im Vergleich zu Baseline sogar ab mit einer Veränderung des LS Mean (SE) von -2,808 (4,817), und im Vergleich zu Patienten der Patisirangruppe zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran (LS Mean Difference [95 %-KI]: -23,480 [-42,413; -4,547], p-Wert = 0,0151; Tabelle 4-47).

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf die kardiale Symptomatik anhand des NT-proBNP im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. In diesem Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten der Vutrisirangruppe in der

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

Veränderung Serumkonzentration des NT-proBNP von Baseline zu Monat 18 im Vergleich zu Placebo festgestellt (GFCR [95 %-KI]: 0,480 [0,383; 0,600], p-Wert =  $9,606 \times 10^{-10}$ ) [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-A uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentrationen von NT-proBNP, Troponin T und Troponin I“.

#### 4.3.1.3.1.8 Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Der Fragebogen R-ODS ist ein Bewertungsinstrument zur Erhebung des krankheits-bedingten Invaliditätsgrades, anhand dessen die erkrankten Patienten selbst ihre krankheitsbedingten alltäglichen Einschränkungen berichten und bewerten. Der Fragebogen umfasst 24 Fragen zur Fähigkeit, verschiedene Alltagsaktivitäten auszuführen. Dabei werden die Patienten beispielsweise gefragt, inwieweit sie in der Lage sind, sich anzuziehen, zu essen und sich selbst Essen zuzubereiten sowie einkaufen zu gehen. Die Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich ihrer Fähigkeiten wird, je nach Antwort, in Skalenwerte transformiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 Punkte: Unfähig, die Aktivität auszuführen</li> <li>• 1 Punkt: Ausführung der Aktivität mit Einschränkungen</li> <li>• 2 Punkte: Einschränkungsfreie Ausführung der Aktivität</li> </ul> <p>Dabei wird durch die Beantwortung des Fragebogens ein Gesamtwert des R-ODS generiert. Ein Gesamtwert von 48 erreichbaren Punkten (maximal erreichbarer Punktwert) impliziert, dass die Patienten keine Einschränkungen im Alltag aufweisen, wohingegen ein Summenwert von</p>

0 Punkten (minimal erreichbarer Punktwert) eine maximale Einschränkung der Alltagsaktivitäten der Patienten anzeigt.

Der R-ODS wurde zu Baseline, zu Monat 9 und Monat 18 erhoben.

#### Ergebnisdarstellung

- Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS zu Monat 9 und Monat 18 im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS, Werte im Studienverlauf als Liniendiagramm

#### Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung

Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS Mean mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert.

Des Weiteren wird ein Liniendiagramm mit der mittleren Änderung des R-ODS als LS Mean ± SE gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe inklusive der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt.

Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].

#### Imputation fehlender Werte

Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Im Gegensatz zum präspezifizierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurden für den direkten Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der lokalen Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; LS Mean, *Least Squares*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; R-ODS, *Rasch-Built Overall Disability Score*; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*); V30M, Valin30Methionin

*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.*

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem R-ODS um einen patientenberichteten Endpunkt, für den in den Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A vergleichbar hohe Rücklaufquoten berichtet wurden. In Bezug auf das offene Studiendesign zeigen Erfahrungen aus onkologischen klinischen Studien, dass das Wissen über die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte nicht maßgeblich beeinflusst [82, 83]. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt R-ODS daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
		LS Mean (SE)			LS Mean (SE)	Hedges' g [95 %-KI]
<b>R-ODS zu Monat 9</b>						
122	115	115	42	40	40	1,5 [-0,6; 3,6]
34,1 (11,0)	34,2 (11,7)	-0,4 (5,6)	34,0 (10,4)	33,0 (12,4)	-1,8 (6,3)	p-Wert: 0,1516
		-1,1 (0,6)			-2,6 (1,0)	Hedges' g: 0,3 [-0,1; 0,6]
<b>R-ODS zu Monat 18</b>						
122	114	114	42	38	38	0,2 [-1,7; 2,2]
34,1 (11,0)	33,4 (12,1)	-1,2 (5,5)	34,0 (10,4)	34,2 (11,5)	-1,2 (5,9)	p-Wert: 0,8094
		-1,8 (0,5)			-2,1 (0,9)	Hedges' g: 0,0 [-0,3; 0,4]

a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.

KI, Konfidenzintervall; LS, *Least Squares*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (*modified Intention-To-Treat*, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; R-ODS, *Rasch-Built Overall Disability Score*; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*)

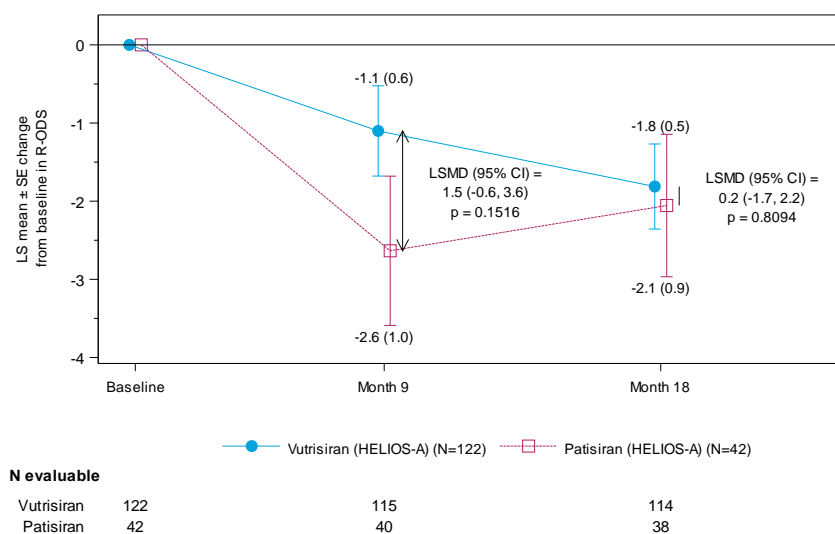


Abbildung 4-3: Liniendiagramm für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS im Verlauf der Studie HELIOS-A

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

Es zeigt sich eine Stabilisierung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS von Baseline zu Monat 18 bei den Patienten der Vutrisirangruppe mit einer Veränderung des LS *Mean* (SE) von -1,8 (0,5); Tabelle 4-50). Dabei wurde eine vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran festgestellt (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,2 [-1,7; 2,2], p-Wert = 0,8094; Tabelle 4-50, Abbildung 4-3).

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf den Invaliditätsgrad im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Dabei verschlechterten sich die Werte zu Monat 18 in der Placebogruppe der Studie APOLLO mit einer Veränderung des LS *Mean* (SE) von -9,9 (0,8), während unter Vutrisiran ein stabilisierender Effekt auf die Entwicklung des Invaliditätsgrades beobachtet wurde. Im Vergleich der Vutrisirangruppe mit Placebo zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Veränderung des R-ODS zu Monat 18 (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 8,4 [6,5; 10,4], p-Wert =  $3,541 \times 10^{-15}$ ) [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert, ist die Studie HELIOS-A uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, und diese Einschätzung ergibt sich auch für die Übertragbarkeit des Endpunkts „Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS“.

#### 4.3.1.3.1.9 Hospitalisierungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung der Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<u>Endpunktbeschreibung</u> In der Studie HELIOS-A wurden Hospitalisierungen entweder als Hospitalisierung jeglicher Ursache oder als Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen der Sicherheit erhoben. Informationen zu Hospitalisierungen wurden daher kontinuierlich im

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

<p>Studienverlauf ab der ersten Dosis gesammelt und in der elektronischen Patientenakte eingetragen.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und Anteil Patienten mit einer Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse während der 18-monatigen Behandlungsphase.</li> </ul> <p><u>Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung</u></p> <p>Für die Auswertung von Hospitalisierungen auf Basis der Sicherheitspopulation waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-A prädefiniert. Um Probleme mit zu kleinen Strata aufgrund geringer Ereigniszahlen zu vermeiden und dabei gleichzeitig eine einheitliche Analyseverfahren für alle Sicherheitsereignisse sowie Hospitalisierungen, die auf Basis der Sicherheitspopulation erhoben wurden, anzuwenden, wurde eine unstratifizierte Analyse dieser Endpunkte mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD unter Angabe des 95 %-KI durchgeführt. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p>
<p>KI, Konfidenzintervall; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SAP, Statistischer Analyseplan</p>

*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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Hospitalisierungen“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hospitalisierungen daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)	Patisiran (N = 42)	Vutrisiran vs. Patisiran
Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> RR [95 % KI] OR [95 % KI] RD [95 % KI] p-Wert
Hospitalisierung jeglicher Ursache im 18-monatigen Behandlungszeitraum		
31 (25,4)	17 (40,5)	RR: 0,628 [0,390; 1,011] OR: 0,501 [0,239; 1,049] RD: -15,066 [-31,801; 1,668] p-Wert: 0,0776
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse im 18-monatigen Behandlungszeitraum		
9 (7,4)	5 (11,9)	RR: 0,620 [0,220; 1,745] OR: 0,589 [0,186; 1,870] RD: -4,528 [-15,365; 6,309] p-Wert: 0,3528
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p> <p>KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i></p>		

Insgesamt zeigt sich während des 18-monatigen Behandlungszeitraums eine niedrigere Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache in der Vutrisirangruppe im Vergleich zur

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

Patisirangruppe, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Vutrisiran vs. Patisiran: 25,4 % vs. 40,5 %; RR [95 %-KI]: 0,628 [0,390; 1,011], p-Wert = 0,0776; Tabelle 4-53). Die Patienten in der Studie HELIOS-A weisen teilweise auch eine kardiale Beteiligung der hATTR-Amyloidose auf (siehe Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17), und auch die Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ist unter Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran geringer (Vutrisiran vs. Patisiran: 7,4 % vs. 11,9 %; RR [95 %-KI]: 0,620 [0,220; 1,745], p-Wert = 0,3528; Tabelle 4-53).

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

#### **4.3.1.3.1.10 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN**

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Bei dem Norfolk-QoL-DN bewerten die Patienten selbst den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden. Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen, der aus insgesamt 35 Fragen besteht, setzt sich aus fünf Domänen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Funktionen/Große Nervenfasern (15 Fragen)</li> <li>• Alltagsaktivitäten (5 Fragen)</li> <li>• Symptome (8 Fragen)</li> <li>• Kleine Nervenfasern (4 Fragen)</li> <li>• Autonome Funktionen (3 Fragen)</li> </ul>

Die Antworten der Patienten werden in Punkte überführt, sodass ein Gesamtwert generiert wird. Dieser Gesamtwert ist je nach Antwortmöglichkeit abhängig von einem distinkten Punkteverteilungs-Algorithmus, sodass die Spanne des Gesamtwertes insgesamt -4 Punkte bis 136 Punkte umfassen kann. Dabei implizieren kleinere Summenwerte eine geringere Symptomatik und eine bessere Lebensqualität als höhere Summenwerte.

Der Norfolk-QoL-DN wurde zu Baseline, zu Monat 9 und Monat 18 erhoben.

#### Ergebnisdarstellung

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN zu Monat 9 und Monat 18 im Vergleich zu Baseline
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN, Werte im Studienverlauf als Liniendiagramm
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um  $< 0$  Punkte (Responder) oder Verschlechterung/Stabilisierung um  $\geq 0$  Punkte (Non-Responder) zu Monat 9 und Monat 18 im Vergleich zu Baseline

#### Statistische Analysemethoden – Kontinuierliche Auswertung

Die kontinuierliche Analyse des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis der mITT-Population. Das MMRM-Modell enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline ( $< 50$  vs.  $\geq 50$ ) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung  $\times$  Visite.

In den Ergebnistabellen wird die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung, MW mit SD, die MW-Veränderung mit SD von Baseline und die Änderung zu Baseline als LS *Mean* mit dem SE zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch die Mittelwertdifferenz (LS *Mean Difference*) zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert.

Des Weiteren wird ein Liniendiagramm mit der mittleren Änderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes als LS *Mean*  $\pm$  SE gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe inklusive der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt dargestellt.

Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit 95 %-KI unter Verwendung einer Fehlerkorrektur für kleine Stichproben dargestellt. Dabei wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 herangezogen, d. h. ein Effekt wird als quantifizierbar klinisch relevant eingestuft, wenn das zugehörige 95 %-KI vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt [63].

#### Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die binäre Analyse wurde entsprechend der Präspezifikation im SAP eine Verbesserung ( $< 0$  Punkte) oder Verschlechterung/Stabilisierung ( $\geq 0$  Punkte) für den Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert zu Monat 9 bzw. Monat 18 im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung umfasst Anzahl und Anteil der Responder bzw. Non-Responder für die Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran und gegebenenfalls Angaben zu Studienteilnehmern mit fehlenden Werten. Der Behandlungseffekt für eine Verbesserung ( $\geq 15$  Punkte) wird durch das OR, das RR und die RD unter Angabe des 95 %-KI dargestellt, wobei das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wurde. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.

#### Imputation fehlender Werte

Für die kontinuierliche Auswertung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

In die binären Analysen gingen Studienteilnehmer, für die der Norfolk-QoL-DN zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als fehlend gewertet wurde, als Non-Responder ein.

Im Gegensatz zum präspezifizierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurden für den direkten Vergleich von Vutrisiran vs. Patisiran keine Werte von der Analyse ausgeschlossen, die nach Initiierung der lokalen

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

Standardbehandlung der hATTR-Amyloidose oder die am oder nach dem Auftreten schwerwiegender, mit COVID-19 zusammenhängender unerwünschter Ereignisse erhoben wurden.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KI, Konfidenzintervall; LS Mean, <i>Least Squares</i> ; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i> ; MW, Mittelwert; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i> ; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i> ; OR, <i>Odds Ratio</i> ; RD, Absolute Risikoreduktion ( <i>Risk Difference</i> ); RR, <i>Risk Ratio</i> ; SAP, Statistischer Analyseplan; SD, Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); SE, Standardfehler ( <i>Standard Error</i> ); V30M, Valin30Methionin

*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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem Norfolk-QoL-DN um einen patientenberichteten Endpunkt, für den in den Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A vergleichbar hohe Rücklaufquoten berichtet wurden. In Bezug auf das offene Studiendesign zeigen Erfahrungen aus onkologischen klinischen Studien, dass das Wissen über die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte nicht maßgeblich beeinflusst [82, 83]. Darüber hinaus greifen für den Norfolk-QoL-DN aber die Maßnahmen und Strategien des Datenintegritätsplans, um potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren. So wurde der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen vom Patienten selbst ohne Unterstützung ausgefüllt, um einen möglichen Einfluss des Studienpersonals auf die Interpretation und die Antworten auf die Fragen zu minimieren. Das Studienpersonal besprach lediglich die allgemeinen Anweisungen mit den Patienten und überprüfte die Fragebögen auf Vollständigkeit. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon

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

ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Norfolk-QoL-DN daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert zu Monat 9						
121	116	115	42	40	40	-4,8 [-10,3; 0,8]
47,1 (26,3)	41,5 (26,6)	-4,3 (18,4) -0,7 (1,5)	47,3 (29,9)	46,2 (27,9)	-0,6 (18,0) 4,1 (2,5)	p-Wert: 0,0928 Hedges' g: -0,3 [-0,7; 0,0]
Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert zu Monat 18						
121	114	113	42	38	38	-2,7 [-9,2; 3,7]
47,1 (26,3)	43,2 (27,2)	-2,4 (21,3) 0,9 (1,7)	47,3 (29,9)	44,4 (27,3)	-0,6 (19,3) 3,6 (2,9)	p-Wert: 0,4012 Hedges' g: -0,2 [-0,5; 0,2]
Physische Funktionen/Große Nervenfasern zu Monat 9						
121	116	115	42	40	40	-3,4 [-6,7; -0,2]
23,2 (13,8)	19,7 (13,6)	-2,7 (10,9) -0,9 (0,9)	23,0 (14,9)	22,9 (13,4)	0,3 (10,9) 2,5 (1,5)	p-Wert: 0,0374 Hedges' g: -0,4 [-0,8; -0,0]

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

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungs- zeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD) LS Mean (SE)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Physische Funktionen/Große Nervenfasern zu Monat 18						
121	114	113	42	38	38	-2,4 [-5,9; 1,1]
23,2 (13,8)	20,3 (13,8)	-2,1 (11,8) -0,3 (0,9)	23,0 (14,9)	21,8 (14,5)	0,2 (10,7) 2,1 (1,6)	p-Wert: 0,1818 Hedges' g: -0,3 [-0,6; 0,1]
Alltagsaktivitäten zu Monat 9						
121	116	115	42	40	40	-0,7 [-1,8; 0,4]
5,7 (5,7)	5,4 (5,8)	-0,0 (3,3) 0,6 (0,3)	5,0 (5,6)	5,6 (6,3)	0,8 (3,5) 1,3 (0,5)	p-Wert: 0,2056 Hedges' g: -0,2 [-0,6; 0,1]
Alltagsaktivitäten zu Monat 18						
121	114	113	42	38	38	0,7 [-0,7; 2,0]
5,7 (5,7)	6,0 (6,3)	0,6 (4,2) 1,2 (0,4)	5,0 (5,6)	4,6 (5,6)	0,0 (3,9) 0,5 (0,6)	p-Wert: 0,3370 Hedges' g: 0,2 [-0,2; 0,5]
Symptome zu Monat 9						
120	116	114	42	40	40	-0,2 [-1,7; 1,3]
11,0 (6,1)	9,7 (6,2)	-1,1 (4,6) -0,5 (0,4)	11,2 (7,3)	10,0 (7,2)	-1,2 (5,0) -0,3 (0,7)	p-Wert: 0,7795 Hedges' g: -0,1 [-0,4; 0,3]
Symptome zu Monat 18						
120	114	112	42	38	38	-0,7 [-2,5; 1,0]
11,0 (6,1)	9,9 (6,0)	-0,9 (5,4) -0,4 (0,5)	11,2 (7,3)	10,4 (7,0)	-0,3 (5,3) 0,4 (0,8)	p-Wert: 0,4222 Hedges' g: -0,2 [-0,5; 0,2]
Kleine Nervenfasern zu Monat 9						
121	116	115	42	40	40	-0,1 [-1,1; 0,9]
4,6 (4,2)	4,6 (4,1)	0,1 (3,0) 0,5 (0,3)	5,1 (4,5)	5,1 (4,7)	-0,1 (3,3) 0,7 (0,5)	p-Wert: 0,7838 Hedges' g: -0,1 [-0,4; 0,3]
Kleine Nervenfasern zu Monat 18						
121	114	113	42	38	38	0,0 [-1,1; 1,1]
4,6 (4,2)	5,0 (4,5)	0,5 (3,3) 0,9 (0,3)	5,1 (4,5)	5,1 (4,6)	0,1 (3,4) 0,8 (0,5)	p-Wert: 0,9472 Hedges' g: 0,0 [-0,4; 0,4]

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

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
		LS Mean (SE)			LS Mean (SE)	Hedges' g [95 %-KI]
Autonome Funktionen zu Monat 9						
121	116	115	42	40	40	-0,3 [-0,9; 0,3]
2,7 (2,9)	2,2 (2,2)	-0,4 (2,2)	3,0 (2,8)	2,7 (2,2)	-0,5 (1,6)	p-Wert: 0,3158
		-0,5 (0,2)			-0,2 (0,3)	Hedges' g: -0,2 [-0,5; 0,2]
Autonome Funktionen zu Monat 18						
121	114	113	42	38	38	-0,3 [-0,9; 0,4]
2,7 (2,9)	2,1 (2,0)	-0,5 (2,4)	3,0 (2,8)	2,5 (2,4)	-0,6 (1,4)	p-Wert: 0,3710
		-0,5 (0,2)			-0,2 (0,3)	Hedges' g: -0,2 [-0,5; 0,2]

a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, welches den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite, den Genotyp, das Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als Faktoren sowie den Interaktionsterm Behandlung × Visite enthält.

KI, Konfidenzintervall; LS, *Least Squares*; MMRM, *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (*modified Intention-To-Treat*, mITT); n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, *Neuropathy Impairment Score*; Norfolk-QoL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*; SD, Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE, Standardfehler (*Standard Error*)

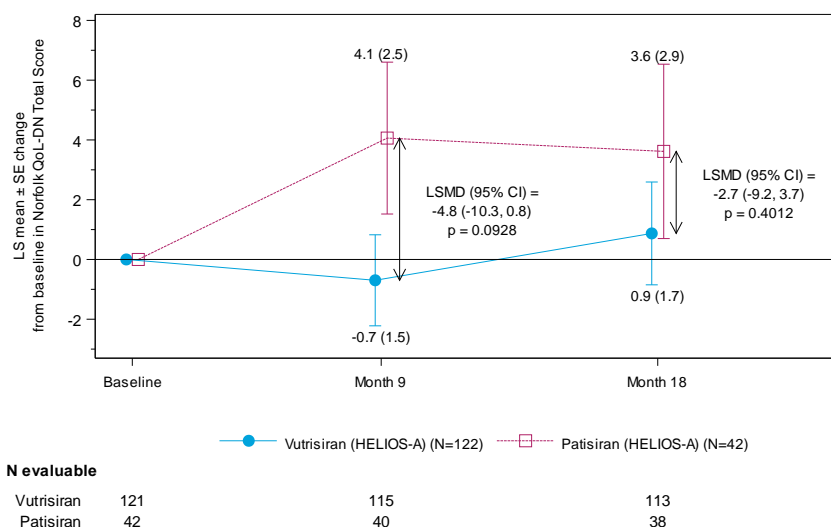


Abbildung 4-4: Liniendiagramm für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes im Verlauf der Studie HELIOS-A

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse der binären Analyse – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran (N = 122)			Patisiran (N = 42)			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] RD [95 % KI] p-Wert
Norfolk-QoL-DN Gesamtwert zu Monat 9						
64 (52,5)	51 (41,8)	7 (5,7)	23 (54,8)	17 (40,5)	2 (4,8)	RR: 0,965 [0,699; 1,332] OR: 0,925 [0,455; 1,881] RD: -2,303 [-19,770; 15,165] p-Wert: 0,8303
Norfolk-QoL-DN Gesamtwert zu Monat 18						
68 (55,7)	45 (36,9)	9 (7,4)	21 (50,0)	17 (40,5)	4 (9,5)	RR: 1,124 [0,798; 1,583] OR: 1,284 [0,633; 2,603] RD: 5,738 [-11,765; 23,240] p-Wert: 0,4902
<p>a: Responder waren definiert als Patienten mit einer Verbesserung (Veränderung zu Baseline &lt; 0 Punkte); Non-Responder waren definiert als Patienten mit einer Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung zu Baseline ≥ 0 Punkte)</p> <p>b: Für die Verbesserung wurden das OR und das RR mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert. Der p-Wert basiert auf dem CMH-Test, ebenfalls stratifiziert nach dem Genotyp.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (<i>modified Intention-To-Treat</i>, mITT); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i></p>						

Insgesamt zeigte sich bei Patienten der Vutrisirangruppe eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einer Veränderung im LS Mean (SE) des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes von 0,9 (1,7) von Baseline zu Monat 18. Dieser stabilisierende Effekt der Behandlung unter Vutrisiran ist etwas größer im Vergleich zur Patisirangruppe, jedoch ist der Unterschied für den Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert nicht statistisch signifikant (LS Mean Difference [95 %-KI]: -2,7 [-9,2; 3,7], p-Wert = 0,4012; Tabelle 4-56). In den Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN wurde dieser stabilisierende Effekt unter Vutrisiran auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ebenfalls beobachtet, die Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen ist vergleichbar. Ausschließlich für die Domäne Physische Funktionen/Große Nervenfasern zeigt sich zu Monat 9 ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran (LS Mean Difference [95 %-KI]: -3,4 [-6,7; -0,2], p-Wert = 0,0374; Hedges' g: -0,4 [-0,8; -0,0]; Tabelle 4-56, Abbildung 4-4).



---

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

In der binären Analyse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes ergibt sich eine vergleichbare Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung von Baseline zu Monat 18 (< 0 Punkte im Vergleich zu Baseline) mit 55,7 % in der Vutrisirangruppe und 50,0 % in der Patisirangruppe (RR [95 %-KI]: 1,124 [0,798; 1,583], p-Wert = 0,4902; Tabelle 4-57).

Entsprechend der prädefinierten Fragestellung wurde im Rahmen der Studie HELIOS-A die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Hier zeigte sich nach 18 Monaten für die Patienten der Placebogruppe eine deutliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline mit einem LS *Mean* (SE) von 19,8 (2,6). Im Vergleich des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes wird hier ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran festgestellt (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -21,0 [-27,1;-14,9], p-Wert =  $1,844 \times 10^{-10}$ ), ebenso für die Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN. Auch in der binären Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung von Baseline zu Monat 18 (< 0 Punkte im Vergleich zu Baseline) mit 56,8 % der Patienten in der Vutrisirangruppe und nur 10,4 % der Patienten in der Placebogruppe (OR [95 %-KI]: 11,3 [5,0; 25,7], p-Wert =  $9,368 \times 10^{-11}$ ) [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

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

#### 4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse, differenziert nach Schweregrad

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Die Analyse von UE wird basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die während der Behandlung (ab der ersten Dosis) und bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind. Auch solche UE, die bereits zu Baseline bestanden, sich jedoch während dieses Zeitraums verschlimmert haben, sowie UE in diesem Zeitraum, die durch den Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet wurden, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>Die UE wurden standardisiert und gemäß GCP in der Studie HELIOS-A für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT nach der MedDRA-Version 23.0 kodiert.</p> <p>Gemäß dem Studienprotokoll [5] wurden milde, moderate und schwere UE wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Asymptomatische oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt</li> <li>• Moderat: Minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Beeinträchtigung von altersgerechten wichtigen alltäglichen Aktivitäten (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, Benutzung eines Telefons, Verwaltung von Geld)</li> <li>• Schwere: Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); ODER lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; ODER Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p>Zur Darstellung im Dossier wurden milde und moderate UE als nicht-schwere UE zusammengefasst.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit einem UE jeglichen Schweregrades – Gesamtrate</li> <li>• Anteil Patienten mit einem nicht-schweren UE – Gesamtrate</li> <li>• Anteil Patienten mit einem schweren UE – Gesamtrate</li> <li>• Anteil Patienten mit einem UE jeglichen Schweregrades – Sensitivitätsanalyse Gesamtrate</li> <li>• Anteil Patienten mit einem schweren UE – Sensitivitätsanalyse Gesamtrate</li> <li>• Jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad) auf Ebene von SOC und PT, die (a) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Schwere UE auf Ebene von SOC und PT, die (a) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> <p><u>Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung</u></p> <p>Für die Auswertung unerwünschter Ereignisse auf Basis der Sicherheitspopulation waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-A prädefiniert. Um Probleme mit zu kleinen Strata aufgrund geringer Ereigniszahlen zu vermeiden und dabei gleichzeitig eine einheitliche Analyseverfahren für alle Sicherheitsereignisse sowie Hospitalisierungen, die auf Basis der Sicherheitspopulation erhoben wurden, anzuwenden, wurde eine unstratifizierte Analyse dieser Endpunkte mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD unter Angabe des 95 %-KI durchgeführt. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer</p>

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

<p>beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p> <p><u>Imputation fehlender Werte</u></p> <p>Bei einer fehlenden Angabe zum Schweregrad oder Zusammenhang zur Studienmedikation wurde das Ereignis als schwer bzw. als mit der Studienmedikation zusammenhängend imputiert.</p>
<p>GCP, <i>Good Clinical Practice</i>; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; OR, <i>Odds Ratio</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SAP, Statistischer Analyseplan; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad“ wurde nach klinischen Standards erhoben, die Einschätzung des Schweregrades erfolgte durch den Prüfarzt. Da der Prüfarzt nicht verblindet war, ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung dieser Daten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad“ aufgrund der Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt bei einem offenen Studiendesign als potenziell hoch eingestuft.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
UE jeglichen Schweregrades						
Vutrisiran	122	119 (97,5)	0,999 [0,946; 1,056]	0,967 [0,098; 9,562]	-0,078 [-5,446; 5,290]	0,9773
Patisiran	42	41 (97,6)				
Nicht-schwere UE						
Vutrisiran	122	118 (96,7)	1,016 [0,942; 1,095]	1,475 [0,260; 8,360]	1,483 [-5,691; 8,657]	0,6867
Patisiran	42	40 (95,2)				
Schwere UE						
Vutrisiran	122	19 (15,6)	0,409 [0,232; 0,719]	0,300 [0,136; 0,662]	-22,521 [-38,556; -6,487]	0,0019
Patisiran	42	16 (38,1)				
UE jeglichen Schweregrades – Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>						
Vutrisiran	122	119 (97,5)	0,999 [0,946; 1,056]	0,967 [0,098; 9,562]	-0,078 [-5,446; 5,290]	0,9773
Patisiran	42	41 (97,6)				
Schwere UE – Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>						
Vutrisiran	122	19 (15,6)	0,409 [0,232; 0,719]	0,300 [0,136; 0,662]	-22,521 [-38,556; -6,487]	0,0019
Patisiran	42	16 (38,1)				

a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).

b: Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen, wurden in der Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Solche Ereignisse wurden definiert als PT, die die Begriffe „Amyloid“ und „Progression“ enthalten.

KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, Odds Ratio; RD, Absolute Risikoreduktion (Risk Difference); RR, Risk Ratio; UE, Unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
UE jeglichen Schweregrades <sup>b</sup>						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Vutrisiran	122	6 (4,9)	0,413 [0,133; 1,284]	0,383 [0,110; 1,327]	-6,987 [-17,506; 3,532]	0,1265
Patisiran	42	5 (11,9)				
SOC: Herzerkrankungen						
Vutrisiran	122	37 (30,3)	1,274 [0,696; 2,331]	1,393 [0,621; 3,126]	6,518 [-8,728; 21,765]	0,4325
Patisiran	42	10 (23,8)				
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Vutrisiran	122	4 (3,3)	0,230 [0,068; 0,774]	0,203 [0,054; 0,761]	-11,007 [-22,052; 0,037]	0,0176
Patisiran	42	6 (14,3)				
SOC: Augenerkrankungen						
Vutrisiran	122	35 (28,7)	1,205 [0,655; 2,215]	1,287 [0,572; 2,897]	4,879 [-10,298; 20,056]	0,5486
Patisiran	42	10 (23,8)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Vutrisiran	122	49 (40,2)	0,888 [0,597; 1,321]	0,813 [0,401; 1,648]	-5,074 [-22,460; 12,311]	0,5570
Patisiran	42	19 (45,2)				
PT: Abdominalschmerz						
Vutrisiran	122	11 (9,0)	3,787 [0,504; 28,457]	4,063 [0,509; 32,465]	6,635 [-0,227; 13,498]	0,1957
Patisiran	42	1 (2,4)				
PT: Obstipation						
Vutrisiran	122	5 (4,1)	0,344 [0,105; 1,130]	0,316 [0,087; 1,153]	-7,806 [-18,213; 2,600]	0,0788
Patisiran	42	5 (11,9)				
PT: Diarrhö						
Vutrisiran	122	17 (13,9)	0,836 [0,373; 1,874]	0,810 [0,310; 2,114]	-2,732 [-15,569; 10,105]	0,6638
Patisiran	42	7 (16,7)				
PT: Übelkeit						
Vutrisiran	122	12 (9,8)	1,033 [0,352; 3,029]	1,036 [0,315; 3,407]	0,312 [-10,019; 10,644]	0,9531
Patisiran	42	4 (9,5)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Vutrisiran	122	48 (39,3)	1,271 [0,769; 2,101]	1,447 [0,685; 3,058]	8,392 [-8,059; 24,842]	0,3495
Patisiran	42	13 (31,0)				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
PT: Ödem peripher						
Vutrisiran	122	16 (13,1)	1,377 [0,488; 3,888]	1,434 [0,451; 4,559]	3,591 [-7,118; 14,300]	0,5458
Patisiran	42	4 (9,5)				
SOC: Erkrankungen des Immunsystems						
Vutrisiran	122	3 (2,5)	0,103 [0,030; 0,357]	0,081 [0,021; 0,311]	-21,351 [-34,521; -8,180]	0,0003
Patisiran	42	10 (23,8)				
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion						
Vutrisiran	122	0	0,017 [0,001; 0,278]	0,013 [0,001; 0,221]	-23,810 [-36,691; -10,929]	0,0044
Patisiran	42	10 (23,8)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Vutrisiran	122	67 (54,9)	0,923 [0,686; 1,241]	0,828 [0,406; 1,688]	-4,606 [-21,878; 12,666]	0,5947
Patisiran	42	25 (59,5)				
PT: Harnwegsinfektion						
Vutrisiran	122	16 (13,1)	0,689 [0,318; 1,491]	0,642 [0,252; 1,630]	-5,933 [-19,234; 7,368]	0,3439
Patisiran	42	8 (19,0)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Vutrisiran	122	54 (44,3)	1,162 [0,753; 1,793]	1,290 [0,629; 2,646]	6,167 [-10,961; 23,295]	0,4979
Patisiran	42	16 (38,1)				
PT: Sturz						
Vutrisiran	122	22 (18,0)	1,262 [0,549; 2,900]	1,320 [0,496; 3,516]	3,747 [-8,844; 16,338]	0,5831
Patisiran	42	6 (14,3)				
SOC: Untersuchungen						
Vutrisiran	122	25 (20,5)	0,956 [0,486; 1,881]	0,945 [0,401; 2,229]	-0,937 [-15,265; 13,391]	0,8969
Patisiran	42	9 (21,4)				
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Vutrisiran	122	15 (12,3)	0,861 [0,357; 2,074]	0,841 [0,304; 2,331]	-1,991 [-14,072; 10,090]	0,7380
Patisiran	42	6 (14,3)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Vutrisiran	122	56 (45,9)	1,134 [0,749; 1,716]	1,248 [0,612; 2,542]	5,425 [-11,853; 22,704]	0,5518
Patisiran	42	17 (40,5)				
PT: Arthralgie						
Vutrisiran	122	13 (10,7)	1,119 [0,386; 3,244]	1,133 [0,348; 3,687]	1,132 [-9,298; 11,562]	0,8362
Patisiran	42	4 (9,5)				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
PT: Schmerz in einer Extremität						
Vutrisiran	122	18 (14,8)	2,066 [0,641; 6,661]	2,250 [0,628; 8,064]	7,611 [-2,402; 17,625]	0,2246
Patisiran	42	3 (7,1)				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Vutrisiran	122	54 (44,3)	1,162 [0,753; 1,793]	1,290 [0,629; 2,646]	6,167 [-10,961; 23,295]	0,4979
Patisiran	42	16 (38,1)				
PT: Schwindelgefühl						
Vutrisiran	122	13 (10,7)	9,439 [0,573; 155,413]	10,479 [0,609; 180,229]	10,656 [5,181; 16,131]	0,1163
Patisiran	42	0				
PT: Kopfschmerzen						
Vutrisiran	122	11 (9,0)	0,757 [0,279; 2,053]	0,733 [0,239; 2,249]	-2,888 [-13,923; 8,146]	0,5850
Patisiran	42	5 (11,9)				
PT: Synkope						
Vutrisiran	122	12 (9,8)	4,131 [0,554; 30,821]	4,473 [0,564; 35,491]	7,455 [0,442; 14,468]	0,1665
Patisiran	42	1 (2,4)				
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Vutrisiran	122	20 (16,4)	1,721 [0,624; 4,748]	1,863 [0,598; 5,803]	6,870 [-4,174; 17,914]	0,2941
Patisiran	42	4 (9,5)				
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Vutrisiran	122	17 (13,9)	0,650 [0,314; 1,347]	0,594 [0,242; 1,457]	-7,494 [-21,342; 6,353]	0,2465
Patisiran	42	9 (21,4)				
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Vutrisiran	122	12 (9,8)	4,131 [0,554; 30,821]	4,473 [0,564; 35,491]	7,455 [0,442; 14,468]	0,1665
Patisiran	42	1 (2,4)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Vutrisiran	122	29 (23,8)	1,426 [0,676; 3,011]	1,559 [0,626; 3,882]	7,104 [-6,464; 20,672]	0,3517
Patisiran	42	7 (16,7)				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Vutrisiran	122	39 (32,0)	1,119 [0,650; 1,927]	1,175 [0,544; 2,537]	3,396 [-12,577; 19,369]	0,6856
Patisiran	42	12 (28,6)				
SOC: Gefäßerkrankungen						
Vutrisiran	122	18 (14,8)	0,689 [0,335; 1,413]	0,635 [0,260; 1,547]	-6,674 [-20,588; 7,239]	0,3091
Patisiran	42	9 (21,4)				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p> <p>b: Dargestellt sind jegliche UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene von SOC und PT, die (a) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-62: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Schwere UE <sup>b</sup>						
SOC: Herzerkrankungen						
Vutrisiran	122	7 (5,7)	0,803 [0,218; 2,966]	0,791 [0,195; 3,210]	-1,405 [-10,220; 7,409]	0,7424
Patisiran	42	3 (7,1)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Vutrisiran	122	3 (2,5)	0,344 [0,072; 1,641]	0,328 [0,064; 1,691]	-4,684 [-12,943; 3,576]	0,1807
Patisiran	42	3 (7,1)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Vutrisiran	122	5 (4,1)	0,246 [0,082; 0,733]	0,214 [0,064; 0,715]	-12,568 [-24,375; -0,761]	0,0119
Patisiran	42	7 (16,7)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Vutrisiran	122	1 (0,8)	0,115 [0,012; 1,073]	0,107 [0,011; 1,063]	-6,323 [-14,275; 1,628]	0,0577
Patisiran	42	3 (7,1)				
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p>						



b: Dargestellt sind schwere UE auf Ebene von SOC und PT, die (a) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

KI, Konfidenzintervall; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, *Odds Ratio*; PT, *Preferred Term* nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; SOC, *System Organ Class* nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis

Der Anteil der Patienten mit einem UE jeglichen Schweregrades bzw. einem nicht-schweren UE war in der Vutrisiran- und Patisirangruppe miteinander vergleichbar (Tabelle 4-60). Dagegen wurden schwere UE unter Vutrisiran für nur 15,6 % der Patienten berichtet, während der Anteil unter Patisiran mit 38,1 % der Patienten deutlich höher lag. Aus diesem Unterschied ergibt sich für das Auftreten schwerer UE ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI: 0,409 [0,232; 0,719], p-Wert = 0,0019; Tabelle 4-60). Für die Sensitivitätsanalyse, bei der Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen, ausgeschlossen wurden, ergeben sich für UE jeglichen Schweregrades bzw. schwere UE keine abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-60).

Auf Ebene der spezifischen UE jeglichen Schweregrades wurden unter Vutrisiran bzw. Patisiran die meisten Ereignisse für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (54,9 % vs. 59,5 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (45,9 % vs. 40,5 %), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (44,3 % vs. 38,1 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (44,3 % vs. 38,1 %) sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (40,2 % vs. 45,2 %) berichtet (Tabelle 4-61). Auf Ebene der PT wurden die folgenden UE jeglichen Schweregrades für mehr als 10 % der Patienten unter Vutrisiran berichtet: Sturz (18,0 %), Schmerz in einer Extremität (14,8 %), Diarrhö (13,9 %), Ödem peripher (13,1 %), Harnwegsinfektion (13,1 %), Arthralgie (10,7 %) und Schwindelgefühl (10,7 %). In der Patisirangruppe traten die folgenden UE jeglichen Schweregrades auf Ebene der PT bei mehr als 10 % der Patienten auf: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (23,8 %), Harnwegsinfektion (19,0 %), Diarrhö (16,7 %), Sturz (14,3 %), Obstipation (11,9 %) und Kopfschmerzen (11,9 %).

Allgemein stimmte die Mehrheit aller UE mit solchen Ereignissen überein, die üblicher Weise bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose beobachtet werden [4].

Bei der Analyse der spezifischen UE jeglichen Schweregrades ergeben sich statistisch relevante Unterschiede ausschließlich zugunsten von Vutrisiran (Tabelle 4-61), im Konkreten für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (p-Wert = 0,0176), die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (p-Wert = 0,0003) bzw. den PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (p-Wert = 0,0044).

Bei der Differenzierung nach Schweregrad wurden die folgenden schweren UE auf Ebene der SOC und PT für mindestens 5 % der Patienten in der Vutrisiran- bzw. der Patisirangruppe beobachtet (Tabelle 4-62): SOC „Herzkrankungen“ (5,7 % vs. 7,1 %), SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (4,1 % vs. 16,7 %), SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“

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

(2,5 % vs. 7,1 %) und SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (0,8 % vs. 7,1 %). Dabei ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]; 0,246 [0,082; 0,733], p-Wert = 0,0119; Tabelle 4-62).

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

#### 4.3.1.3.1.12 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Die Analyse von UE wird basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die während der Behandlung (ab der ersten Dosis) und bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind. Auch solche UE, die bereits zu Baseline bestanden, sich jedoch während dieses Zeitraums verschlimmert haben, sowie UE in diesem Zeitraum, die durch den Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet wurden, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>Die UE wurden standardisiert und gemäß GCP in der Studie HELIOS-A für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT nach der MedDRA-Version 23.0 kodiert.</p> <p>Gemäß dem Studienprotokoll [5] und den internationalen Standards folgend war ein SUE ein schädliches medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führt,</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohend ist,</li> <li>• eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht,</li> <li>• zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,</li> <li>• zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führt,</li> </ul>

- ein bedeutsames medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich ist oder eine stationäre Behandlung erforderlich macht, welches jedoch den Patienten gefährdet oder eine Intervention erfordert, um ein Ereignis nach den vorherigen Definitionen zu verhindern.

#### Ergebnisdarstellung

- Anteil Patienten mit einem SUE – Gesamtrate
- Anteil Patienten mit einem SUE – Sensitivitätsanalyse Gesamtrate
- Anteil Todesfälle
- SUE auf Ebene von SOC und PT, die (a) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

#### Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die Auswertung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse auf Basis der Sicherheitspopulation waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-A prädefiniert. Um Probleme mit zu kleinen Strata aufgrund geringer Ereigniszahlen zu vermeiden und dabei gleichzeitig eine einheitliche Analysemethode für alle Sicherheitsereignisse sowie Hospitalisierungen, die auf Basis der Sicherheitspopulation erhoben wurden, anzuwenden, wurde eine unstratifizierte Analyse dieser Endpunkte mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD unter Angabe des 95 %-KI durchgeführt. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).

#### Imputation fehlender Werte

Bei einer fehlenden Angabe zum Schweregrad oder Zusammenhang zur Studienmedikation wurde das Ereignis als schwer bzw. als mit der Studienmedikation zusammenhängend imputiert.

GCP, *Good Clinical Practice*; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OR, *Odds Ratio*; PT, *Preferred Term* nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; SAP, Statistischer Analyseplan; SOC, *System Organ Class* nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis

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

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine Messgröße, die anhand international anerkannter objektiver Kriterien erhoben wurde, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als gering einzuschätzen ist. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
SUE						
Vutrisiran	122	32 (26,2)	0,612 [0,387; 0,968]	0,474 [0,228; 0,986]	-16,628 [-33,507; 0,252]	0,0360
Patisiran	42	18 (42,9)				
SUE - Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>						
Vutrisiran	122	32 (26,2)	0,612 [0,387; 0,968]	0,474 [0,228; 0,986]	-16,628 [-33,507; 0,252]	0,0360
Patisiran	42	18 (42,9)				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Todesfälle <sup>c</sup>						
Vutrisiran	122	2 (1,6)	Todesfälle sind innerhalb der SUE-Gesamtrate abgebildet. Daher und auch aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen in der Studie HELIOS-A wurde auf eine gesonderte Berechnung von Effektschätzern verzichtet.			
Patisiran	42	3 (7,1)				
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p> <p>b: Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen, wurden in der Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Solche Ereignisse wurden definiert als PT, die die Begriffe „Amyloid“ und „Progression“ enthalten.</p> <p>c: Darstellung unabhängig vom Zeitpunkt des tödlichen Ereignisses, d. h. es sind auch Ereignisse dargestellt, die später als 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-66: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
SUE <sup>b</sup>						
SOC: Herzerkrankungen						
Vutrisiran	122	11 (9,0)	0,631 [0,249; 1,601]	0,595 [0,205; 1,722]	-5,269 [-17,009; 6,471]	0,3325
Patisiran	42	6 (14,3)				
SOC: Erkrankungen des Immunsystems						
Vutrisiran	122	0	0,050 [0,003; 0,947]	0,046 [0,002; 0,911]	-7,143 [-14,932; 0,646]	0,0459
Patisiran	42	3 (7,1)				
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion						
Vutrisiran	122	0	0,050 [0,003; 0,947]	0,046 [0,002; 0,911]	-7,143 [-14,932; 0,646]	0,0459
Patisiran	42	3 (7,1)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Vutrisiran	122	9 (7,4)	0,387 [0,160; 0,939]	0,338 [0,121; 0,945]	-11,671 [-24,420; 1,079]	0,0358
Patisiran	42	8 (19,0)				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
PT: Zellulitis an der Infusionsstelle						
Vutrisiran	122	0	0,050	0,046	-7,143	0,0459
Patisiran	42	3 (7,1)	[0,003; 0,947]	[0,002; 0,911]	[-14,932; 0,646]	
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p> <p>b: Dargestellt sind SUE auf Ebene von SOC und PT, die (a) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder (b) bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

In der Vutrisirangruppe wurde ein SUE für 32 (26,2 %) Patienten berichtet, während dieser Anteil mit 18 (42,9 %) Patienten unter Patisiran statistisch signifikant höher ausfällt (RR [95 %-KI]: 0,612 [0,387; 0,968], p-Wert = 0,0360; Tabelle 4-65). Für die Sensitivitätsanalyse, bei der Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen, ausgeschlossen wurden, ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse.

Insgesamt wurden bis zum Datenschnitt vom 26.08.2021 fünf Todesfälle in der Studie HELIOS-A berichtet – in der Vutrisirangruppe verstarben 2 (1,6 %) Patienten, unter Patisiran waren dies 3 (7,1 %) Patienten (Tabelle 4-65). Für keinen der Todesfälle wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt, die Todesursache ist bei allen Patienten auf die Grunderkrankung oder andere Faktoren zurückzuführen. So verstarb in beiden Behandlungsgruppen jeweils ein Patient an einer COVID-19-Lungenentzündung. Ein Patient in der Vutrisirangruppe verstarb an einem Verschluss der *Arteria iliaca* – bei diesem Patienten bestand bereits eine Vorgeschichte eines Vorhofflimmerns, einer kardialen Amyloidose, einer Herzinsuffizienz, eines apoplektischen Insults sowie einer transitorischen ischämischen Attacke. Auch in der Patisirangruppe wurden zwei der drei Todesfälle als kardiovaskuläre Todesfälle eingeordnet. So verstarb ein Patient an einer Arrhythmie, in der Vorgeschichte dieses Patienten wurden ein atrioventrikulärer Herzblock, eine kardiale Amyloidose, Herzversagen, eine Angioplastie, chronisches Vorhofflimmern, Hypertonie und Dyslipidämie berichtet. Ein weiterer Patient in der Patisirangruppe verstarb an einer koronaren Herzerkrankung, auch hier wurde in der Vorgeschichte bereits eine kardiale Amyloidose, eine Herzinsuffizienz sowie eine Hypertonie beschrieben. Dieser Todesfall trat 58 Tage nach der letzten Dosierung mit Patisiran auf, wurde also nicht als Ereignis in den hier dargestellten Analysen der UE, SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, berichtet (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.13) [4].

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

Bei der Betrachtung der spezifischen SUE (Tabelle 4-66) besteht für die SOC „Herzkrankungen“ mit 11 (9,0 %) Patienten unter Vutrisiran und 6 (14,3 %) Patienten unter Patisiran ein numerischer Vorteil für Vutrisiran (p-Wert = 0,3325). Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ konnte mit 9 (7,4 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und 8 (19,0 %) Patienten in der Patisirangruppe auch ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 0,387 [0,160; 0,939], p-Wert = 0,0358; Tabelle 4-66). Ebenso besteht ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vutrisiran für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, den PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ und den PT „Zellulitis an der Infusionsstelle“, die jeweils für keinen Patienten unter Vutrisiran, jedoch für 3 (7,1 %) Patienten unter Patisiran berichtet wurden (RR [95 %-KI]: 0,050 [0,003; 0,947], p-Wert = 0,0459; Tabelle 4-66).

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

#### **4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Die Analyse von UE wird basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die während der Behandlung (ab der ersten Dosis) und bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind. Auch solche UE, die bereits zu Baseline bestanden, sich jedoch während dieses Zeitraums verschlimmert haben, sowie UE in diesem Zeitraum, die durch den Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet wurden, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>Die UE wurden standardisiert und gemäß GCP in der Studie HELIOS-A für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT nach der MedDRA-Version 23.0 kodiert.</p>

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

<p><u>Ergebnisdarstellung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte</li> <li>• UE, das zum Therapieabbruch führte, auf Ebene von SOC und PT</li> </ul> <p><u>Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung</u></p> <p>Für die Auswertung unerwünschter Ereignisse auf Basis der Sicherheitspopulation waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-A prädefiniert. Um Probleme mit zu kleinen Strata aufgrund geringer Ereigniszahlen zu vermeiden und dabei gleichzeitig eine einheitliche Analyseverfahren für alle Sicherheitsereignisse sowie Hospitalisierungen, die auf Basis der Sicherheitspopulation erhoben wurden, anzuwenden, wurde eine unstratifizierte Analyse dieser Endpunkte mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD unter Angabe des 95 %-KI durchgeführt. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p> <p><u>Imputation fehlender Werte</u></p> <p>Bei einer fehlenden Angabe zum Schweregrad oder Zusammenhang zur Studienmedikation wurde das Ereignis als schwer bzw. als mit der Studienmedikation zusammenhängend imputiert.</p>
<p>GCP, <i>Good Clinical Practice</i>; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; OR, <i>Odds Ratio</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SAP, Statistischer Analyseplan; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine insgesamt objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der



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

Daten trotz des offenen Studiendesigns als gering einzuschätzen ist. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Vutrisiran	122	3 (2,5)	0,344 [0,072; 1,641]	0,328 [0,064; 1,691]	-4,684 [-12,943; 3,576]	0,1807
Patisiran	42	3 (7,1)				
a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).						
KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, Odds Ratio; RD, Absolute Risikoreduktion (Risk Difference); RR, Risk Ratio; UE, Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A)

SOC PT	Vutrisiran (N = 122)	Patisiran (N = 42)
	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Herzerkrankungen Arrhythmie	0	1 (2,4)
Herzerkrankungen Herzinsuffizienz akut	1 (0,8)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen COVID-19-Lungenentzündung	1 (0,8)	1 (2,4)

---

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

---

SOC PT	Vutrisiran (N = 122)	Patisiran (N = 42)
	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Nierenversagen	0	1 (2,4)
Gefäßerkrankungen Verschluss der <i>Arteria iliaca</i>	1 (0,8)	0
MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis		

In der Studie HELIOS-A brachen jeweils 3 (2,5 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und 3 (7,1 %) Patienten in der Patisirangruppe die Therapie ab. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen liegt nicht vor (Tabelle 4-69).

Jeweils ein Patient in jeder Behandlungsgruppe brach die Therapie aufgrund einer Herz-erkrankung (PT „Herzinsuffizienz akut“ bzw. PT „Arrhythmie“) oder einer Infektion (PT „COVID-19-Lungenentzündung“) ab. Ein Patient unter Vutrisiran brach die Behandlung aufgrund einer Gefäßerkrankung ab (PT „Verschluss der *Arteria iliaca*“), und bei einem Patienten unter Patisiran führte eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (PT „Nierenversagen“) zum Therapieabbruch (Tabelle 4-70). Für keines dieser Ereignisse wurde ein Zusammenhang zur Studienmedikation vom Prüfarzt festgestellt. Bei zwei Patienten in der Vutrisirangruppe verlief das UE tödlich (COVID-19-Lungenentzündung, Verschluss der *Arteria iliaca*) und bei einem Patienten wurde das Ereignis als schwer eingestuft (Herzinsuffizienz akut). Auch in der Patisirangruppe verlief das Ereignis bei zwei Patienten tödlich (Arrhythmie, COVID-19-Lungenentzündung). Bei einem Patienten unter Patisiran wurde das Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, als SUE charakterisiert (Nierenversagen), und der Patient brach die Behandlung nach ärztlicher Entscheidung ab [4].

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

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

#### 4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad

Studie	Operationalisierung
HELIOS-A	<p><u>Endpunktbeschreibung</u></p> <p>Die Analyse von UE wird basierend auf solchen Ereignissen durchgeführt, die während der Behandlung (ab der ersten Dosis) und bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind. Auch solche UE, die bereits zu Baseline bestanden, sich jedoch während dieses Zeitraums verschlimmert haben, sowie UE in diesem Zeitraum, die durch den Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet wurden, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>Die UE wurden standardisiert und gemäß GCP in der Studie HELIOS-A für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT nach der MedDRA-Version 23.0 kodiert.</p> <p>Gemäß dem Studienprotokoll [5] wurden milde, moderate und schwere UE wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Asymptomatische oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt</li> <li>• Moderat: Minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Beeinträchtigung von altersgerechten wichtigen alltäglichen Aktivitäten (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, Benutzung eines Telefons, Verwaltung von Geld)</li> <li>• Schwere: Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); ODER lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; ODER Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p>Zur Darstellung im Dossier wurden milde und moderate UE als nicht-schwere UE zusammengefasst.</p> <p>Die folgenden UESI wurden im SAP auf Basis der SMQ prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche</li> <li>• Herzinsuffizienz – enger Umfang</li> <li>• Torsade de Pointes/QT-Verlängerung</li> <li>• Akutes Nierenversagen</li> <li>• Maligne oder unspezifizierte Tumoren</li> <li>• Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten</li> </ul> <p>Weiterhin prädefiniert waren die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzrhythmusstörungen gemäß HLGT</li> <li>• UE im Zusammenhang mit COVID-19 – benutzerdefinierte Abfrage: Aufgrund der stetigen Entwicklung der COVID-19-bedingten MedDRA-Terminologie wird die benutzerdefinierte</li> </ul>

Abfrage zu mit COVID-19 zusammenhängenden Ereignissen auf Basis der aktuellsten Informationen zum Analyse-Zeitpunkt durchgeführt (<https://www.meddra.org/COVID-19-terms-and-MedDRA>).

*Post-hoc* definiert wurden UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen:

- Zur Identifizierung relevanter UE wurden alle im Zusammenhang mit einer Prämedikation in der Patisiran-Gruppe der Studie HELIOS-A berichteten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT herangezogen. Für die Analyse wurden dann jegliche UE eingeschlossen, die den so in der jeweiligen Behandlungsgruppe der Studie HELIOS-A identifizierten SOC oder PT zuzuordnen sind. Für die Patisiran-Gruppe werden dabei Ereignisse dieser SOC und PT unabhängig davon eingeschlossen, ob diese Ereignisse ursprünglich als mit der Prämedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

Ergebnisdarstellung (getrennt für jedes UESI)

- Anteil Patienten mit einem UESI jeglichen Schweregrades – Gesamtrate
- Anteil Patienten mit einem nicht-schweren UESI – Gesamtrate
- Anteil Patienten mit einem schweren UESI – Gesamtrate
- Anteil Patienten mit einem schwerwiegenden UESI – Gesamtrate

Statistische Analysemethoden – Binäre Auswertung

Für die Auswertung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse auf Basis der Sicherheitspopulation waren nur deskriptive Analysen, aber keine statistischen Modelle im SAP der Studie HELIOS-A prädefiniert. Um Probleme mit zu kleinen Strata aufgrund geringer Ereigniszahlen zu vermeiden und dabei gleichzeitig eine einheitliche Analyseverfahren für alle Sicherheitsereignisse sowie Hospitalisierungen, die auf Basis der Sicherheitspopulation erhoben wurden, anzuwenden, wurde eine unstratifizierte Analyse dieser Endpunkte mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD unter Angabe des 95 %-KI durchgeführt. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).

Imputation fehlender Werte

Bei einer fehlenden Angabe zum Schweregrad oder Zusammenhang zur Studienmedikation wurde das Ereignis als schwer bzw. als mit der Studienmedikation zusammenhängend imputiert.

COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019 (*Coronavirus Disease 2019*); GCP, *Good Clinical Practice*; HLG, *High Level Group Term*; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OR, *Odds Ratio*; PT, *Preferred Term* nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; SAP, Statistischer Analyseplan; SMQ, *Standardised MedDRA Query*; SOC, *System Organ Class* nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis; UESI, Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELIOS-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad“ wurde nach klinischen Standards erhoben, die Einschätzung des Schweregrades erfolgte durch den Prüfarzt. Da der Prüfarzt nicht verblindet war, ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung dieser Daten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad“ aufgrund der Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt bei einem offenen Studiendesign als potenziell hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche						
Jeglichen Schweregrades						
Vutrisiran	122	6 (4,9)	0,344 [0,117; 1,010]	0,310 [0,094; 1,022]	-9,368 [-20,625; 1,889]	0,0521
Patisiran	42	6 (14,3)				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Nicht-schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	6 (4,9)	0,344 [0,117; 1,010]	0,310 [0,094; 1,022]	-9,368 [-20,625; 1,889]	0,0521
Patisiran	42	6 (14,3)				
Schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Patisiran	42	0				
Schwerwiegende Ereignisse						
Vutrisiran	122	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Patisiran	42	0				
Herzinsuffizienz – enger Umfang						
Jeglichen Schweregrades						
Vutrisiran	122	7 (5,7)	0,301 [0,116; 0,780]	0,259 [0,087; 0,765]	13,310 [-25,882; -0,738]	0,0135
Patisiran	42	8 (19,0)				
Nicht-schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	4 (3,3)	0,275 [0,078; 0,978]	0,251 [0,064; 0,983]	-8,626 [-18,917; 1,665]	0,0461
Patisiran	42	5 (11,9)				
Schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	4 (3,3)	0,459 [0,107; 1,967]	0,441 [0,094; 2,056]	-3,864 [-12,270; 4,541]	0,2943
Patisiran	42	3 (7,1)				
Schwerwiegende Ereignisse						
Vutrisiran	122	4 (3,3)	0,275 [0,078; 0,978]	0,251 [0,064; 0,983]	-8,626 [-18,917; 1,665]	0,0461
Patisiran	42	5 (11,9)				
Torsade de Pointes/QT-Verlängerung						
Jeglichen Schweregrades						
Vutrisiran	122	14 (11,5)	2,410 [0,571; 10,166]	2,593 [0,564; 11,918]	6,714 [-1,858; 15,285]	0,2311
Patisiran	42	2 (4,8)				
Nicht-schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	12 (9,8)	2,066 [0,482; 8,853]	2,182 [0,468; 10,178]	5,074 [-3,257; 13,405]	0,3286
Patisiran	42	2 (4,8)				
Schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	2 (1,6)	1,748 [0,086; 35,691]	1,763 [0,083; 37,477]	1,639 [-0,614; 3,893]	0,7167
Patisiran	42	0				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
<b>Schwerwiegende Ereignisse</b>						
Vutrisiran	122	4 (3,3)	3,146 [0,173; 57,241]	3,228 [0,170; 61,221]	3,279 [0,119; 6,439]	0,4387
Patisiran	42	0				
<b>Akutes Nierenversagen</b>						
<b>Jeglichen Schweregrades</b>						
Vutrisiran	122	5 (4,1)	0,861 [0,173; 4,271]	0,855 [0,160; 4,580]	-0,664 [-8,002; 6,675]	0,8543
Patisiran	42	2 (4,8)				
<b>Nicht-schwere Ereignisse</b>						
Vutrisiran	122	4 (3,3)	1,377 [0,158; 11,977]	1,390 [0,151; 12,796]	0,898 [-4,692; 6,487]	0,7719
Patisiran	42	1 (2,4)				
<b>Schwere Ereignisse</b>						
Vutrisiran	122	1 (0,8)	0,344 [0,022; 5,383]	0,339 [0,021; 5,541]	-1,561 [-6,442; 3,319]	0,4472
Patisiran	42	1 (2,4)				
<b>Schwerwiegende Ereignisse</b>						
Vutrisiran	122	3 (2,5)	1,033 [0,110; 9,661]	1,034 [0,105; 10,215]	0,078 [-5,290; 5,446]	0,9774
Patisiran	42	1 (2,4)				
<b>Maligne oder unspezifizierte Tumoren</b>						
<b>Jeglichen Schweregrades</b>						
Vutrisiran	122	5 (4,1)	3,846 [0,217; 68,106]	3,979 [0,215; 73,494]	4,098 [0,580; 7,616]	0,3584
Patisiran	42	0				
<b>Nicht-schwere Ereignisse</b>						
Vutrisiran	122	5 (4,1)	3,846 [0,217; 68,106]	3,979 [0,215; 73,494]	4,098 [0,580; 7,616]	0,3584
Patisiran	42	0				
<b>Schwere Ereignisse</b>						
Vutrisiran	122	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Patisiran	42	0				
<b>Schwerwiegende Ereignisse</b>						
Vutrisiran	122	2 (1,6)	1,748 [0,086; 35,691]	1,763 [0,083; 37,477]	1,639 [-0,614; 3,893]	0,7167
Patisiran	42	0				
<b>Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten</b>						
<b>Jeglichen Schweregrades</b>						
Vutrisiran	122	8 (6,6)	5,943 [0,350; 100,804]	6,310 [0,356; 111,715]	6,557 [2,165; 10,950]	0,2172
Patisiran	42	0				

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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Nicht-schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	8 (6,6)	5,943 [0,350; 100,804]	6,310 [0,356; 111,715]	6,557 [2,165; 10,950]	0,2172
Patisiran	42	0				
Schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Patisiran	42	0				
Schwerwiegende Ereignisse						
Vutrisiran	122	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Patisiran	42	0				
Herzrhythmusstörungen						
Jeglichen Schweregrades						
Vutrisiran	122	30 (24,6)	3,443 [1,108; 10,698]	4,239 [1,221; 14,715]	17,447 [6,536; 28,358]	0,0326
Patisiran	42	3 (7,1)				
Nicht-schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	28 (23,0)	4,820 [1,199; 19,370]	5,957 [1,354; 26,210]	18,189 [8,332; 28,046]	0,0267
Patisiran	42	2 (4,8)				
Schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	3 (2,5)	1,033 [0,110; 9,661]	1,034 [0,105; 10,215]	0,078 [-5,290; 5,446]	0,9774
Patisiran	42	1 (2,4)				
Schwerwiegende Ereignisse						
Vutrisiran	122	6 (4,9)	2,066 [0,256; 16,663]	2,121 [0,248; 18,147]	2,537 [-3,461; 8,536]	0,4959
Patisiran	42	1 (2,4)				
UE im Zusammenhang mit COVID-19 – benutzerdefinierte Abfrage						
Jeglichen Schweregrades						
Vutrisiran	122	8 (6,6)	1,377 [0,304; 6,229]	1,404 [0,286; 6,888]	1,795 [-6,000; 9,591]	0,6778
Patisiran	42	2 (4,8)				
Nicht-schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	7 (5,7)	2,410 [0,305; 19,016]	2,496 [0,298; 20,904]	3,357 [-2,831; 9,545]	0,4040
Patisiran	42	1 (2,4)				
Schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	1 (0,8)	0,344 [0,022; 5,383]	0,339 [0,021; 5,541]	-1,561 [-6,442; 3,319]	0,4472
Patisiran	42	1 (2,4)				



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

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Schwerwiegende Ereignisse						
Vutrisiran	122	3 (2,5)	1,033 [0,110; 9,661]	1,034 [0,105; 10,215]	0,078 [-5,290; 5,446]	0,9774
Patisiran	42	1 (2,4)				
UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen						
Jeglichen Schweregrades						
Vutrisiran	122	27 (22,1)	0,489 [0,306; 0,783]	0,344 [0,164; 0,723]	-23,107 [-39,865; -6,348]	0,0029
Patisiran	42	19 (45,2)				
Nicht-schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	27 (22,1)	0,489 [0,306; 0,783]	0,344 [0,164; 0,723]	-23,107 [-39,865; -6,348]	0,0029
Patisiran	42	19 (45,2)				
Schwere Ereignisse						
Vutrisiran	122	0	0,117 [0,005; 2,807]	0,113 [0,005; 2,826]	-2,381 [-6,992; 2,230]	0,1854
Patisiran	42	1 (2,4)				
Schwerwiegende Ereignisse						
Vutrisiran	122	0	0,050 [0,003; 0,947]	0,046 [0,002; 0,911]	-7,143 [-14,932; 0,646]	0,0459
Patisiran	42	3 (7,1)				

a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).

COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019 (*Coronavirus Disease 2019*); KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, *Odds Ratio*; RD, Absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*); RR, *Risk Ratio*; UE, Unerwünschtes Ereignis

### ***Hepatische Ereignisse***

Hepatische Ereignisse wurden für 6 (4,9 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und für 6 (14,3 %) Patienten in der Patisirangruppe berichtet (p-Wert = 0,0521; Tabelle 4-73). Keines dieser Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend klassifiziert, und kein Ereignis führte zu einem Therapieabbruch. Nach Einschätzung des Prüfarztes standen die meisten Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation [4].

### ***Kardiale Ereignisse***

Patienten mit einer hATTR-Amyloidose haben häufig eine kardiale Beteiligung, was sich auch in der Anamnese der Studienpopulation der Studie HELIOS-A zeigt. So wurde im Rahmen der Krankengeschichte zu Baseline für 68,0 % der Patienten in der Vutrisirangruppe und 73,8 % der Patienten in der Patisirangruppe ein Ereignis in der SOC „Herzerkrankungen“ berichtet [4].

---

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

Daher wurden kardiale Ereignisse im Studienverlauf als UESI über die SMQ „Herzinsuffizienz“, die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ oder den HLGTT „Herzrhythmusstörungen“ zusammengefasst (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.11 bis Abschnitt 4.3.1.3.1.13).

#### *Herzinsuffizienz*

Da Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer kardialen Beteiligung häufig eine progressive Herzinsuffizienz entwickeln, wurde eine entsprechende SMQ-Abfrage kardialer Ereignisse durchgeführt. Insgesamt 7 (5,7 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und 8 (19,0 %) Patienten in der Patisirangruppe hatten ein Ereignis, das mit diesem Kriterium aufgegriffen wurde, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,301 [0,116; 0,780], p-Wert = 0,0135; Tabelle 4-73). Ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Vutrisiran ergibt sich dabei auch für schwerwiegende Ereignisse (p-Wert = 0,0461; Tabelle 4-73).

#### *Torsade de Pointes/QT-Verlängerung*

Um zu untersuchen, ob eines der kardialen Ereignisse der Patienten in der Studie HELIOS-A mit einer QT-Verlängerung in Zusammenhang steht, wurde eine entsprechende SMQ-Abfrage durchgeführt. In der Vutrisirangruppe wurde für 14 (11,5 %) Patienten ein Ereignis berichtet, das mit der SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ aufgegriffen wurde, in der Patisirangruppe war dies für 2 (4,8 %) Patienten der Fall (p-Wert = 0,2311; Tabelle 4-73). Dabei gab es in der Vutrisirangruppe keine bestätigten Torsade de Pointes [4], und die meisten Ereignisse hatten eine milde oder moderate Ausprägung.

#### *Herzrhythmusstörungen*

Für insgesamt 30 (24,6 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und 3 (7,1 %) Patienten in der Patisirangruppe wurde ein Ereignis berichtet, das dem HLGTT „Herzrhythmusstörungen“ zugeordnet werden konnte. Dabei ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Nachteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 3,443 [1,108; 10,698], p-Wert = 0,0326; Tabelle 4-73), allerdings waren die meisten Ereignisse von milder oder moderater Natur, für schwere und schwerwiegende Ereignisse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,9774 bzw. 0,4959). Für die Mehrheit der Patienten mit einer Herzrhythmusstörung in der Vutrisirangruppe wurde darüber hinaus eine kardiale Amyloidose zu Baseline berichtet [42].

#### *Zusammenfassung kardialer Ereignisse*

Insgesamt stimmt die Art der kardialen Ereignisse inklusive der Herzrhythmusstörungen mit der Grunderkrankung der Patienten überein [4]. Die Ergebnisse in Bezug auf die Herzrhythmusstörungen können als Zufallsbefunde erklärt werden, auch in Hinblick auf die Auswertung der anderen kardialen Ereignisse im Rahmen der UE (Tabelle 4-61), schweren UE (Tabelle 4-62) und schwerwiegenden UE (Tabelle 4-66), aber auch im Kontext der weiteren als UESI untersuchten kardialen Ereignisse (Tabelle 4-73).

***Akutes Nierenversagen***

Oftmals ist bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose auch die Niere betroffen und es kann zu einem Nierenversagen und einer Nierenerkrankung im Endstadium kommen. Ereignisse in der SMQ „Akutes Nierenversagen“ wurden für 5 (4,1 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und für 2 (4,8 %) Patienten in der Patisirangruppe berichtet (p-Wert = 0,8543; Tabelle 4-73). Bei 3 (2,5 %) Patienten bzw. 1 (2,4 %) Patienten wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde dabei für keines dieser Ereignisse festgestellt [4]. In der Patisirangruppe führte das schwerwiegende Ereignis zu einem Therapieabbruch (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.13).

***Maligne oder unspezifizierte Tumoren***

Aufgrund des Wirkmechanismus und der nichtklinischen Daten wird das Risiko einer karzinogenen Wirkung der Studienmedikationen Vutrisiran und Patisiran als gering eingeschätzt. Aufgrund des durchschnittlichen Alters der Patientenpopulation in der Studie HELIOS-A wurde dennoch die SMQ „Maligne oder unspezifizierte Tumoren“ untersucht. Malignitäten wurden für 5 (4,1 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und für keinen Patienten in der Patisirangruppe berichtet (p-Wert = 0,3584; Tabelle 4-73); ein Zusammenhang mit der Studienmedikation oder auffällige Muster wurden dabei nicht festgestellt, und keines dieser Ereignisse führte zu einem Therapieabbruch [4].

***Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten***

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose wurde die SMQ „Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“ untersucht. Dabei wurden entsprechende Ereignisse für 8 (6,6 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und für keinen Patienten in der Patisirangruppe berichtet (p-Wert = 0,2172; Tabelle 4-73). Keines dieser Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend klassifiziert, und kein Ereignis führte zu einem Therapieabbruch. Nach Einschätzung des Prüfarztes standen die meisten Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation [4].

***UE im Zusammenhang mit COVID-19***

Die Studie HELIOS-A wurde während der weltweiten COVID-19-Pandemie durchgeführt. Daher wurden in einer benutzerdefinierten Abfrage UE im Zusammenhang mit COVID-19 zusammengefasst. Entsprechende Ereignisse wurden für 8 (6,6 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und für 2 (4,8 %) Patienten in der Patisirangruppe berichtet (p-Wert = 0,6778; Tabelle 4-73). Bei drei Patienten in der Vutrisirangruppe bzw. einem Patienten in der Patisirangruppe war das Ereignis schwerwiegend, wobei jeweils ein Patient in jeder Behandlungsgruppe aufgrund einer COVID-19-Lungenentzündung verstorben ist (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.12).

***UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen***

Im Gegensatz zur subkutanen Gabe von Vutrisiran erfolgt die Anwendung von Patisiran als intravenöse Infusion [1, 43]. Diese Infusionen bedingen nicht nur regelmäßige und zeitintensive Arztbesuche, die Patienten müssen zudem mindestens 60 Minuten vor der Infusion mit einer Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern behandelt werden, um das Risiko von IRR zu minimieren [43]. Auch wenn Patisiran ein akzeptables

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

Sicherheitsprofil aufweist und weniger Studienabbrüche im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen waren [23], sind die IRR als einziges wichtiges identifiziertes Risiko aufgeführt [84], und es gibt bei der Gabe von Patisiran das Risiko beispielsweise einer Paravasation oder Phlebitis [43]. Daher wurde in einer *post-hoc* definierten Analyse (siehe Tabelle 4-71) untersucht, welche UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden bzw. der Prämedikation in der Patisirangruppe stehen, und wie häufig die so identifizierten SOC und PT unabhängig von einem kausalen Zusammenhang in den Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran aufgetreten sind. Für insgesamt 27 (22,1 %) Patienten in der Vutrisirangruppe und 19 (45,2 %) Patienten in der Patisirangruppe wurde ein solches Ereignis berichtet, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,489 [0,306; 0,783], p-Wert = 0,0029; Tabelle 4-73). Ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Vutrisiran ergibt sich dabei auch für schwerwiegende Ereignisse (p-Wert = 0,0459; Tabelle 4-73).

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

In der systematischen Recherche wurde nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung entfällt.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

<sup>17</sup> unbesetzt

---

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

- 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.

*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.*

Zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen sind nachfolgend die im SAP der Studie HELIOS-A a priori definierten Subgruppen für alle patientenrelevanten Endpunkte inklusive der Einzelkomponenten des mNIS+7 bzw. des NIS sowie der Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN dargestellt:

- Alter ( $\geq 65$ ;  $< 65$  Jahre)

---

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

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (weiß; andere Abstammung)
- Region (Nordamerika; Westeuropa; Rest der Welt)
- NIS zu Baseline ( $< 50$ ;  $\geq 50$ )
- Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren (ja; nein)
- Genotyp (V30M; Nicht-V30M)
- FAP-Stadium (1;  $\geq 2$ )
- Kardiale Subpopulation (ja; nein)
- Gewicht ( $< 65$  kg;  $\geq 65$  kg)

Dabei wurde entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage vorgegangen. Dementsprechend erfolgte die Subgruppenanalyse ausschließlich für solche Subgruppen, die mindestens zehn Patienten je Merkmalsausprägung und für binäre Endpunkte zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Merkmalsausprägung aufweisen. Gemäß Dossiervorlage erfolgten Subgruppenanalysen der UE auf SOC- und PT-Ebene ausschließlich für solche Ereignisse, die im Dossier darzustellen waren und für die ein signifikanter Behandlungseffekt ( $p < 0,05$ ) in der Gesamtpopulation vorlag.

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest Hinweise auf eine Effektmodifikation ermittelt ( $p < 0,05$ ), so werden die Ergebnisse auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend bewertet. Des Weiteren sind alle Subgruppen, also auch Subgruppen ohne statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert, in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie HELIOS-A

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetrameren-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
<b>mNIS+7</b>										
Gesamtwert (kontinuierliche Analyse)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtwert (binäre Analyse)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NIS-Weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NIS-Reflexes	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Quantitative Sensory Testing</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Σ5 Nerve Conduction Studies</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lageabhängiger Blutdruck	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>NIS</b>										
Gesamtwert (kontinuierliche Analyse)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtwert (binäre Analyse)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NIS-Weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NIS-Reflexes	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NIS-Sensation	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>mBMI</b>										
Kontinuierliche Analyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>T10MWT</b>										
Kontinuierliche Analyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Binäre Analyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
<b>EQ-5D-VAS</b>										
Kontinuierliche Analyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Binäre Analyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>FAP-Stadium bzw. PND-Wert</b>										
FAP-Stadium	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PND-Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kardiale Symptomatik</b>										
NT-proBNP, Troponin T bzw. Troponin I	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>R-ODS</b>										
Kontinuierliche Analyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Hospitalisierungen</b>										
Jeglicher Ursache	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
<b>Norfolk-QoL-DN</b>										
Gesamtwert (kontinuierliche Analyse)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtwert (binäre Analyse)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Physische Funktionen/Große Nervenfasern	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Alltagsaktivitäten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptome	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kleine Nervenfasern	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Autonome Funktionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○



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

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
<b>UE, differenziert nach Schweregrad</b>										
UE jeglichen Schweregrades (Gesamtrate)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht durchgeführt – für kein Subgruppenmerkmal wurden zehn oder mehr Ereignisse in den jeweiligen Subgruppenausprägungen berichtet.									
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
Nicht-schwere UE (Gesamtrate)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (Gesamtrate)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>SUE</b>										
SUE (Gesamtrate)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.									
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.									
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
PT: Zellulitis an der Infusionsstelle	Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.									
Todesfälle	Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Todesfälle auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.									
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>										
Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.										

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

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
<b>UESI, differenziert nach Schweregrad</b>										
<b>Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber</b>										
Jeglichen Schweregrades	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
Nicht-schwere Ereignisse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
Für diesen Endpunkt wurden keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.										
<b>Herzinsuffizienz</b>										
Jeglichen Schweregrades	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	○
Für diesen Endpunkt wurden jeweils weniger als zehn nicht-schwere, schwere oder schwerwiegende Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet. Daher werden keine Subgruppenanalysen für diese Schweregrade dargestellt.										
<b>Torsade de Pointes/QT-Verlängerung</b>										
Jeglichen Schweregrades	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Nicht-schwere Ereignisse	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Für diesen Endpunkt wurden jeweils weniger als zehn schwere oder schwerwiegende Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet. Daher werden keine Subgruppenanalysen für diese Schweregrade dargestellt.										
<b>Akutes Nierenversagen</b>										
Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.										
<b>Maligne oder unspezifizierte Tumoren</b>										
Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.										
<b>Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten</b>										
Nicht durchgeführt – es wurden weniger als zehn Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.										
<b>Herzrhythmusstörungen</b>										
Jeglichen Schweregrades	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
Nicht-schwere Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Für diesen Endpunkt wurden jeweils weniger als zehn schwere oder schwerwiegende Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet. Daher werden keine Subgruppenanalysen für diese Schweregrade dargestellt.										
<b>UE im Zusammenhang mit COVID-19</b>										
Nicht durchgeführt – für kein Subgruppenmerkmal wurden zehn oder mehr Ereignisse jeglichen Schweregrades in den jeweiligen Subgruppenausprägungen berichtet bzw. es wurden jeweils weniger als zehn nicht-schwere, schwere oder schwerwiegende Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet.										
<b>UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen</b>										
Jeglichen Schweregrades	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht-schwere Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Für diesen Endpunkt wurden jeweils weniger als zehn schwere oder schwerwiegende Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation berichtet. Daher werden keine Subgruppenanalysen für diese Schweregrade dargestellt.										
<ul style="list-style-type: none"> <li>● A priori geplante Subgruppenanalyse; ○ Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d., Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</li> </ul> <p>Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, NIS zu Baseline, Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren, Genotyp, FAP-Stadium und Kardiale Subpopulation) waren in der Studie HELIOS-A für die Endpunkte mNIS+7 (Gesamtwert) und Norfolk-QoL-DN (Gesamtwert) für den Vergleich von Vutrisiran mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO prädefiniert. Des Weiteren war eine deskriptive Darstellung der Subgruppen Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, Genotyp, FAP-Stadium und Gewicht für UE jeglichen Schweregrades sowie für SUE auf Ebene der SOC und PT prädefiniert.</p> <p>COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>); EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); mBMI, <i>modified Body Mass Index</i>; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND, <i>Polyneuropathy Disability</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; R-ODS, <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T10MWT, <i>Timed 10-Meter Walk Test</i>; UE, Unerwünschtes Ereignis; UESI, Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>										

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 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.

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

Tabelle 4-75: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HELIOS-A

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetrameren Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
<b>mNIS+7</b>										
Gesamtwert (kontinuierliche Analyse)	0,0883	0,6458	0,3185	0,8465	0,7594	0,2029	0,6788	0,3004	0,0890	0,2894
Gesamtwert (binäre Analyse): Monat 9	0,3616	0,4800	0,1901	0,0874	0,9688	0,3164	0,6137	0,9515	0,5579	0,8381
Gesamtwert (binäre Analyse): Monat 18	0,1775	0,0944	0,7721	0,9284	0,2774	0,3460	0,3060	0,5041	0,8745	0,1561
NIS-Weakness	0,6896	0,9300	<b>0,0260</b>	0,6824	0,2143	0,5025	0,1260	0,6433	<b>&lt; 0,0001</b>	0,6050
NIS-Reflexes	0,8367	0,4154	0,5723	0,3397	0,5132	0,6040	0,3577	0,9303	0,6062	0,3138
Quantitative Sensory Testing	<b>0,0201</b>	0,6155	0,7214	0,9510	0,3640	0,1984	0,7051	0,1914	0,5623	0,4815
Σ5 Nerve Conduction Studies	0,5870	0,1675	0,8721	0,8467	0,8045	0,1240	0,5528	0,2908	0,2371	0,6673
Lageabhängiger Blutdruck	0,4234	0,5180	0,8258	<b>0,0246</b>	0,9579	0,7586	0,2499	0,5503	0,5011	0,3585
<b>NIS</b>										
Gesamtwert (kontinuierliche Analyse)	0,9276	0,7062	0,0784	0,3976	0,4855	0,2975	0,1154	0,3852	<b>&lt; 0,0001</b>	0,8451
Gesamtwert (binäre Analyse): Monat 9	0,5010	0,6890	<b>0,0271</b>	0,2565	0,4999	0,1169	0,9681	0,1937	0,1696	0,4184
Gesamtwert (binäre Analyse): Monat 18	0,8229	0,9000	0,9455	0,8793	0,7069	0,1777	0,6123	0,7634	0,2554	0,5579
NIS-Weakness	Siehe Domäne NIS-Weakness des mNIS+7									
NIS-Reflexes	Siehe Domäne NIS-Reflexes des mNIS+7									
NIS-Sensation	0,8534	0,3127	0,9987	0,7665	0,1711	0,1299	0,1639	0,2477	0,0791	0,1582
<b>mBMI</b>										
Kontinuierliche Analyse	<b>0,0017</b>	0,1214	0,2835	0,7549	0,1224	0,8349	0,7277	<b>0,0054</b>	<b>0,0308</b>	0,0756
<b>T10MWT</b>										
Kontinuierliche Analyse	0,5118	0,4907	0,5578	0,3098	0,7719	0,6190	0,9721	0,7605	0,1600	0,3026

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

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetrameren-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
Binäre Analyse: Monat 9	0,2923	0,7632	0,3773	0,1921	0,9212	0,1771	0,4930	0,2486	0,1721	0,3637
Binäre Analyse: Monat 18	0,5719	0,9312	0,3749	0,3155	0,6656	0,5907	0,5066	0,2820	0,6879	0,4501
<b>EQ-5D-VAS</b>										
Kontinuierliche Analyse	0,9201	0,2607	0,7081	0,1212	0,2217	0,0527	0,1729	0,5034	0,8660	0,7136
Binäre Analyse: Monat 9	0,9890	0,8365	0,8851	0,1743	0,7588	0,5375	<b>0,0135</b>	0,8137	0,6198	0,2169
Binäre Analyse: Monat 18	0,4803	0,5028	0,6363	0,6347	0,0632	0,1626	0,2819	0,5955	0,4025	0,6661
<b>FAP-Stadium bzw. PND-Wert</b>										
FAP-Stadium: Monat 9	0,2847	0,6563	0,9632	0,7379	0,1693	0,3623	0,2751	0,8981	0,9866	0,9545
FAP-Stadium: Monat 18	0,6056	0,6620	0,7157	0,6625	0,2407	0,4515	0,6232	0,9131	0,6959	0,4531
PND-Wert: Monat 9	0,8300	0,9729	0,8757	0,7888	0,6537	0,4243	0,5941	0,5916	0,2566	0,8100
PND-Wert: Monat 18	0,7757	0,6182	0,4095	0,9102	0,9846	0,1792	0,6460	0,8994	0,6736	0,5716
<b>Kardiale Symptomatik</b>										
NT-proBNP	0,8965	0,8601	0,2492	0,7872	0,5260	0,7939	0,0774	0,5693	0,8813	0,7411
Troponin T	0,0541	0,7502	0,4291	0,6182	0,1640	0,5348	<b>0,0334</b>	<b>0,0353</b>	<b>0,0103</b>	0,9737
Troponin I	<b>0,0005</b>	0,2935	0,0688	0,1547	0,1244	0,0637	<b>0,0119</b>	0,1696	<b>0,0089</b>	0,3313
<b>R-ODS</b>										
Kontinuierliche Analyse	0,5939	0,5830	0,7065	0,0574	0,8443	<b>0,0137</b>	0,1373	0,4009	0,1560	0,5522
<b>Hospitalisierungen</b>										
Jeglicher Ursache	0,2507	0,2086	0,5035	0,9660	0,2990	0,3301	0,7567	0,8259	0,5818	<b>0,0352</b>
Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	n.d.	n.d.	0,2703	n.d.	n.d.	n.d.	0,2096	n.d.	n.d.	0,2217

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

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
<b>Norfolk-QoL-DN</b>										
Gesamtwert (kontinuierliche Analyse)	0,2490	0,8672	0,5294	0,4025	0,5912	0,4967	0,6176	0,6792	0,0910	0,4322
Gesamtwert (binäre Analyse): Monat 9	0,6831	0,7438	0,1519	0,6345	0,9710	0,7254	0,2097	0,6026	0,5770	0,5463
Gesamtwert (binäre Analyse): Monat 18	0,6017	0,9456	0,4298	0,9503	0,3286	0,5473	0,0632	0,3991	0,5069	0,1884
Physische Funktionen/Große Nervenfasern	0,6117	0,6845	0,5267	0,1852	0,2769	0,3036	0,1424	0,8236	0,0679	0,8219
Alltagsaktivitäten	0,2200	0,1435	0,4707	0,2172	0,4435	0,4135	0,7553	0,6130	0,0500	0,4705
Symptome	0,2616	0,9498	0,6677	0,6165	0,7193	0,6587	0,1463	0,0794	0,3247	0,3175
Kleine Nervenfasern	0,1269	0,7209	0,9828	0,8208	0,5980	0,6657	<b>0,0127</b>	0,3143	0,8979	0,5581
Autonome Funktionen	0,8572	0,8115	0,2822	0,1736	0,2475	0,5656	0,2921	0,1364	0,5607	0,8702
<b>UE, differenziert nach Schweregrad</b>										
UE jeglichen Schweregrades (Gesamtrate)	0,5558	0,7221	0,3813	0,9557	0,7544	0,4776	0,7565	0,6697	0,4125	0,4263
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,2022	n.d.	0,4799	n.d.	<b>0,0306</b>	0,3887	n.d.	<b>0,0461</b>	0,2446	n.d.
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,2536	n.d.	n.d.	n.d.	0,1699	n.d.	n.d.	0,2101	n.d.	n.d.
Nicht-schwere UE (Gesamtrate)	0,3701	0,8105	0,3406	0,9527	0,6555	0,2790	0,8500	0,6910	0,9866	0,1896
Schwere UE (Gesamtrate)	0,7097	0,2521	0,4092	0,8899	0,4746	0,1432	0,6619	0,4661	0,3065	0,4188
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.d.	n.d.	0,6787	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>SUE</b>										
SUE (Gesamtrate)	0,6125	0,2515	0,5673	0,7815	0,4351	0,4107	0,5048	0,6969	0,2697	0,0764
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.d.	0,0953	0,9841	0,2947	0,4118	<b>0,0437</b>	n.d.	0,3411	0,1564	0,0766

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

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	NIS zu Baseline	Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren	Genotyp	FAP-Stadium	Kardiale Subpopulation	Gewicht
<b>UESI, differenziert nach Schweregrad</b>										
<b>Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber</b>										
Jeglichen Schweregrades	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9510	n.d.	n.d.	0,9011	n.d.	n.d.
Nicht-schwere Ereignisse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9510	n.d.	n.d.	0,9011	n.d.	n.d.
<b>Herzinsuffizienz</b>										
Jeglichen Schweregrades	n.d.	0,3894	0,7486	n.d.	n.d.	0,9169	0,6823	n.d.	n.d.	0,6692
<b>Torsade de Pointes/QT-Verlängerung</b>										
Jeglichen Schweregrades	0,7281	n.d.	0,3903	n.d.	n.d.	n.d.	0,5585	n.d.	n.d.	0,6821
Nicht-schwere Ereignisse	0,9514	n.d.	0,3104	n.d.	n.d.	n.d.	0,4937	n.d.	n.d.	0,5849
<b>Herzrhythmusstörungen</b>										
Jeglichen Schweregrades	0,4363	0,8518	0,5922	0,5069	0,8707	0,6642	0,9181	0,4790	0,7107	0,8111
Nicht-schwere Ereignisse	0,9209	0,7777	0,4163	0,7700	0,5910	0,7065	0,5744	0,6634	0,7992	0,5939
<b>UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen</b>										
Jeglichen Schweregrades	0,1099	0,3183	0,3170	0,9930	<b>0,0092</b>	0,6579	0,2422	<b>0,0438</b>	<b>0,0262</b>	0,0603
Nicht-schwere Ereignisse	0,1099	0,3183	0,3170	0,9930	<b>0,0092</b>	0,6579	0,2422	<b>0,0438</b>	<b>0,0262</b>	0,0603
Statistisch signifikante Interaktionsterme (p < 0,05) sind fett markiert.										
EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i> ; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie ( <i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i> ); mBMI, <i>modified Body Mass Index</i> ; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i> ; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i> ; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i> ; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND, <i>Polyneuropathy Disability</i> ; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; R-ODS, <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i> ; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T10MWT, <i>Timed 10-Meter Walk Test</i> ; UE, Unerwünschtes Ereignis; UESI, Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse										

*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.*

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich insgesamt 28 Subgruppen mit einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ( $p < 0,05$ ), die nachfolgend detailliert dargestellt werden. Bei insgesamt 478 berechneten Interaktionstermen entspricht dies einem Anteil von 5,9 %.

Eine Gesamtdarstellung aller Subgruppenanalysen findet sich in Anhang 4-G.

Da in der systematischen Recherche nur die randomisierte kontrollierte Studie HELIOS-A als relevante Studie im Anwendungsgebiet von Vutrisiran identifiziert wurde, entfällt eine meta-analytische Zusammenfassung.

#### **4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen mNIS+7**

Für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 wurden vier signifikante Interaktionsterme auf Ebene der Einzeldomänen NIS-Weakness (Abstammung, Kardiale Subpopulation), *Quantitative Sensory Testing* (Alter) und Lageabhängiger Blutdruck (Region) berichtet (Tabelle 4-76).



Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppe Abstammung, NIS-Weakness, Interaktions-p-Wert: 0,0260						
Abstammung: weiß						
N = 86			N = 29			
NIS-Weakness zu Monat 9						
86	83	83	29	28	28	-1,86 [-5,10; 1,39]
20,71 (19,08)	19,24 (18,42)	-0,90 (5,46)	21,03 (18,07)	20,96 (21,68)	0,82 (11,94)	p-Wert: 0,2599 Hedges' g: -0,25 [-0,67; 0,18]
NIS-Weakness zu Monat 18						
86	82	82	29	25	25	-1,13 [-5,55; 3,29]
20,71 (19,08)	21,54 (20,86)	1,30 (9,45)	21,03 (18,07)	22,84 (24,80)	3,66 (16,05)	p-Wert: 0,6410 Hedges' g: -0,10 [-0,54; 0,35]
Abstammung: andere Abstammung						
N = 36			N = 13			
NIS-Weakness zu Monat 9						
36	34	34	13	12	12	4,87 [-0,09; 9,83]
21,33 (21,38)	21,78 (21,83)	1,51 (7,33)	22,58 (20,91)	18,93 (18,63)	-3,27 (8,77)	p-Wert: 0,0544 Hedges' g: 0,65 [-0,01; 1,31]
NIS-Weakness zu Monat 18						
36	33	33	13	11	11	5,59 [-0,19; 11,38]
21,33 (21,38)	23,95 (24,90)	2,67 (8,08)	22,58 (20,91)	17,67 (18,86)	-4,41 (14,07)	p-Wert: 0,0580 Hedges' g: 0,56 [-0,12; 1,24]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppe Kardiale Subpopulation, NIS-Weakness, Interaktions-p-Wert: < 0,0001						
Kardiale Subpopulation: ja						
N = 40			N = 14			
NIS-Weakness zu Monat 9						
40	38	38	14	14	14	-7,47 [-11,83; -3,11]
28,12 (20,17)	26,88 (21,06)	-0,90 (5,72)	26,46 (20,31)	33,32 (24,88)	6,87 (13,12)	p-Wert: 0,0009 Hedges' g: -0,88 [-1,51; -0,25]
NIS-Weakness zu Monat 18						
40	37	37	14	13	13	-6,70 [-12,07; -1,34]
28,12 (20,17)	29,23 (22,88)	1,94 (12,05)	26,46 (20,31)	32,84 (30,45)	6,73 (24,41)	p-Wert: 0,0145 Hedges' g: -0,42 [-1,04; 0,21]
Kardiale Subpopulation: nein						
N = 82			N = 28			
NIS-Weakness zu Monat 9						
82	79	79	28	26	26	4,23 [1,08; 7,39]
17,36 (18,58)	16,65 (17,76)	0,14 (6,32)	19,04 (17,78)	13,37 (13,95)	-4,32 (7,64)	p-Wert: 0,0089 Hedges' g: 0,67 [0,22; 1,21]
NIS-Weakness zu Monat 18						
82	78	78	28	23	23	5,00 [0,55; 9,44]
17,36 (18,58)	18,91 (20,92)	1,57 (7,34)	19,04 (17,78)	14,71 (14,57)	-1,94 (6,35)	p-Wert: 0,0277 Hedges' g: 0,68 [0,21; 1,16]
Subgruppe Alter, Quantitative Sensory Testing, Interaktions-p-Wert: 0,0201						
Alter: < 65 Jahre						
N = 76			N = 31			
Quantitative Sensory Testing zu Monat 9						
76	74	74	31	30	30	-2,94 [-7,41; 1,53]
23,20 (17,72)	20,77 (18,31)	-2,11 (11,66)	19,52 (14,33)	19,77 (16,63)	1,23 (10,75)	p-Wert: 0,1955 Hedges' g: -0,26 [-0,69; 0,16]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<i>Quantitative Sensory Testing zu Monat 18</i>						
76 23,20 (17,72)	74 20,65 (17,73)	74 -2,77 (11,54)	31 19,52 (14,33)	29 18,96 (14,64)	29 0,51 (10,18)	-2,53 [-6,97; 1,92] p-Wert: 0,2635 Hedges' g: -0,24 [-0,66; 0,19]
Alter: ≥ 65 Jahre						
N = 46			N = 11			
<i>Quantitative Sensory Testing zu Monat 9</i>						
46 22,67 (17,26)	43 22,98 (20,20)	43 0,42 (9,74)	11 19,98 (15,03)	10 12,80 (12,38)	10 -5,08 (9,29)	6,40 [-0,50; 13,30] p-Wert: 0,0689 Hedges' g: 0,65 [-0,03; 1,34]
<i>Quantitative Sensory Testing zu Monat 18</i>						
46 22,67 (17,26)	41 23,49 (22,07)	41 1,44 (9,82)	11 19,98 (15,03)	9 13,45 (11,83)	9 -6,41 (6,64)	6,81 [-0,11; 13,74] p-Wert: 0,0538 Hedges' g: 0,67 [-0,05; 1,39]
Subgruppe Region, Lageabhängiger Blutdruck (PBP), Interaktions-p-Wert: 0,0246						
Region: Nordamerika						
N = 27			N = 8			
Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 9						
27 0,19 (0,44)	25 0,22 (0,46)	25 0,04 (0,25)	8 0,25 (0,71)	8 0,00 (0,00)	8 -0,25 (0,71)	0,25 [-0,13; 0,64] p-Wert: 0,1931 Hedges' g: 0,82 [0,02; 1,62]
Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 18						
27 0,19 (0,44)	25 0,30 (0,63)	25 0,10 (0,50)	8 0,25 (0,71)	7 0,14 (0,24)	7 -0,14 (0,63)	0,19 [-0,20; 0,58] p-Wert: 0,3294 Hedges' g: 0,40 [-0,42; 1,22]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Region: Westeuropa						
N = 42			N = 20			
Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 9						
42	40	40	20	18	18	-0,23 [-0,51; 0,05]
0,26 (0,51)	0,24 (0,59)	-0,04 (0,51)	0,43 (0,65)	0,56 (0,82)	0,08 (0,69)	p-Wert: 0,1099 Hedges' g: -0,41 [-0,97; 0,14]
Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 18						
42	40	40	20	18	18	-0,29 [-0,57; -0,01]
0,26 (0,51)	0,21 (0,47)	-0,06 (0,46)	0,43 (0,65)	0,64 (0,82)	0,17 (0,54)	p-Wert: 0,0453 Hedges' g: -0,63 [-1,19; -0,07]
Region: Rest der Welt						
N = 53			N = 14			
Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 9						
53	52	52	14	14	14	0,24 [-0,05; 0,53]
0,52 (0,71)	0,54 (0,78)	0,05 (0,73)	0,57 (0,78)	0,36 (0,60)	-0,21 (0,54)	p-Wert: 0,1081 Hedges' g: 0,38 [-0,21; 0,97]
Lageabhängiger Blutdruck (PBP) zu Monat 18						
53	50	50	14	13	13	0,18 [-0,12; 0,48]
0,52 (0,71)	0,62 (0,76)	0,13 (0,79)	0,57 (0,78)	0,50 (0,68)	-0,12 (0,58)	p-Wert: 0,2394 Hedges' g: 0,27 [-0,34; 0,87]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells, welches die Subgruppenvariable, den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung und die Visite als Faktoren sowie die Interaktionsterme Behandlung × Visite und Behandlung × Subgruppe enthält.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score+7</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; PBP, Lageabhängiger Blutdruck (<i>Postural Blood Pressure</i>); SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)</p>						

Wie für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-23) besteht auch für die Mehrheit dieser Subgruppen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-76). Eine Ausnahme besteht hier für die Ergebnisse des NIS-*Weakness* für die Subgruppe „Kardiale Subpopulation“: Für Patienten, die der kardialen Subpopulation zuzurechnen sind, wurde ein statistisch signifikanter

Vorteil für Vutrisiran zu beiden Beobachtungszeitpunkten Monat 9 und Monat 18 festgestellt, für Patienten, die nicht zu der kardialen Subpopulation gehören, wurde dagegen ein statistisch signifikanter Nachteil unter Vutrisiran beobachtet. Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vutrisiran für die Einzelkomponente „Lageabhängiger Blutdruck“ zu Monat 18 für die Subgruppe Region / Westeuropa festgestellt.

Auf Ebene des mNIS+7-Gesamtwertes wurde kein signifikanter Interaktionsterm gefunden, und auch auf Ebene der Einzelkomponenten des mNIS+7 weist die große Mehrzahl der Subgruppen keinen signifikanten Interaktionsterm auf. Außerdem waren signifikante Interaktionen über die Subgruppenmerkmale verteilt, ein Hinweis auf eine konsistente Effektmodifikation ergibt sich also nicht. Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind zusammenfassend konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen NIS

Für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS wurden zwei signifikante Interaktionsterme auf Ebene des NIS-Gesamtwertes (Kardiale Subpopulation bei der kontinuierlichen Analyse, Abstammung bei der binären Analyse) berichtet (Tabelle 4-77 und Tabelle 4-78).

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppe Kardiale Subpopulation, NIS-Gesamtwert, Interaktions-p-Wert: < 0,0001						
Kardiale Subpopulation: ja						
N = 40			N = 14			
NIS-Gesamtwert zu Monat 9						
40	38	38	14	14	14	-8,75 [-14,16; -3,33]
55,42 (27,58)	54,41 (30,04)	-1,11 (7,40)	51,96 (30,75)	59,86 (34,50)	7,90 (13,29)	p-Wert: 0,0017 Hedges' g: -0,91 [-1,54; -0,28]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW-Veränderung (SD)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
NIS-Gesamtwert zu Monat 18						
40 55,42 (27,58)	37 56,82 (32,19)	37 2,05 (14,96)	14 51,96 (30,75)	13 60,26 (42,31)	13 9,69 (26,64)	-8,86 [-15,48; -2,24] p-Wert: 0,0089 Hedges' g: -0,47 [-1,10; 0,16]
Kardiale Subpopulation: nein						
N = 82			N = 28			
NIS-Gesamtwert zu Monat 9						
82 36,97 (27,30)	79 35,94 (26,41)	79 0,22 (8,33)	28 38,68 (26,34)	26 30,39 (21,39)	26 -5,57 (9,67)	5,73 [1,82; 9,64] p-Wert: 0,0043 Hedges' g: 0,68 [0,23; 1,13]
NIS-Gesamtwert zu Monat 18						
82 36,97 (27,30)	78 39,47 (30,86)	78 2,89 (10,16)	28 38,68 (26,34)	23 33,17 (22,09)	23 -1,13 (8,64)	5,61 [0,15; 11,08] p-Wert: 0,0441 Hedges' g: 0,56 [0,09; 1,03]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells, welches die Subgruppenvariable, den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung und die Visite als Faktoren sowie die Interaktionsterme Behandlung × Visite und Behandlung × Subgruppe enthält.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; PBP, Lageabhängiger Blutdruck (<i>Postural Blood Pressure</i>); SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)</p>						

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) die binäre Analyse der Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS (< 0 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Subgruppe Abstammung, NIS-Gesamtwert zu Monat 9, Interaktions-p-Wert: 0,0271						
Abstammung: weiß						
N = 86			N = 29			
44 (51,2)	39 (45,3)	3 (3,5)	12 (41,4)	16 (55,2)	1 (3,4)	RR: 1,236 [0,765; 1,998] OR: 1,484 [0,633; 3,477] RD: 9,783 [-11,023; 30,590] p-Wert: 0,3861
Abstammung: andere Abstammung						
N = 36			N = 13			
12 (33,3)	22 (61,1)	2 (5,6)	9 (69,2)	3 (23,1)	1 (7,7)	RR: 0,481 [0,268; 0,866] OR: 0,222 [0,057; 0,871] RD: -35,897 [-65,335; -6,460] p-Wert: 0,0271
<p>a: Responder waren definiert als Patienten mit einer Verbesserung (Veränderung zu Baseline &lt; 0 Punkte); Non-Responder waren definiert als Patienten mit einer Verschlechterung/Stabilisierung (Veränderung zu Baseline ≥ 0 Punkte).</p> <p>b: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur unter Verwendung einer penalisierten Likelihood mit Termen für die Behandlung und die Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung × Subgruppe.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i></p>						

Für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28) besteht für den NIS-Gesamtwert kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Bei der kontinuierlichen Analyse für die Subgruppe „Kardiale Subpopulation“ wurden hingegen gegenläufige Effektrichtungen festgestellt (Tabelle 4-77): Für Patienten, die der kardialen Subpopulation zuzurechnen sind, wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran zu beiden Beobachtungszeitpunkten Monat 9 und Monat 18 festgestellt, für Patienten, die nicht zu der kardialen Subpopulation gehören, wurde dagegen ein statistisch signifikanter Nachteil unter Vutrisiran beobachtet. In beiden Fällen war der Unterschied zu Monat 18 jedoch nicht klinisch relevant. Bei der binären

Analyse zu Monat 9 (Tabelle 4-78) wurde für die Subgruppe Abstammung / andere Abstammung ein statistisch signifikanter Nachteil für Vutrisiran, für den Monat 18 wurden jedoch keine signifikanten Interaktionsterme berichtet (Tabelle 4-75). Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind zusammenfassend konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen mBMI

Für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI wurden drei signifikante Interaktionsterme (Alter, FAP-Stadium, Kardiale Subpopulation) berichtet (Tabelle 4-79).

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppe Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0017						
Alter: < 65 Jahre						
N = 76			N = 31			
mBMI zu Monat 9 <sup>b</sup>						
76	73	73	31	29	29	23,79 [-9,01; 56,58]
1059,3 (246,4)	1067,0 (243,0)	3,7 (75,7)	1040,3 (229,4)	1031,2 (267,2)	-18,6 (109,3)	p-Wert: 0,1541 Hedges' g: 0,27 [-0,16; 0,70]
mBMI zu Monat 18 <sup>b</sup>						
76	74	74	31	29	29	34,80 [-3,54; 73,15]
1059,3 (246,4)	1094,8 (257,8)	25,9 (107,6)	1040,3 (229,4)	1037,2 (244,4)	-2,9 (97,2)	p-Wert: 0,0749 Hedges' g: 0,33 [-0,10; 0,76]



Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]
Alter: ≥ 65 Jahre						
N = 46			N = 11			
mBMI zu Monat 9 <sup>b</sup>						
46	41	41	11	9	9	-50,01 [-94,88; -5,14]
1054,2 (214,0)	1055,4 (225,0)	1,2 (72,5)	1108,3 (230,1)	1181,9 (233,8)	42,1 (67,2)	p-Wert: 0,0291 Hedges' g: -0,68 [-1,40; 0,04]
mBMI zu Monat 18 <sup>b</sup>						
46	41	41	11	9	9	-38,99 [-88,01; 10,02]
1054,2 (214,0)	1067,9 (214,9)	17,7 (91,4)	1108,3 (230,1)	1107,7 (216,5)	38,6 (66,8)	p-Wert: 0,1184 Hedges' g: -0,44 [-1,16; 0,27]
Subgruppe FAP-Stadium, Interaktions-p-Wert: 0,0054						
FAP-Stadium: 1						
N = 84			N = 31			
mBMI zu Monat 9 <sup>b</sup>						
84	81	81	31	29	29	20,85 [-12,07; 53,77]
1080,3 (234,3)	1089,6 (236,5)	4,9 (70,0)	1068,4 (221,9)	1064,9 (265,2)	-11,3 (114,7)	p-Wert: 0,2129 Hedges' g: 0,24 [-0,18; 0,67]
mBMI zu Monat 18 <sup>b</sup>						
84	81	81	31	30	30	32,06 [-6,15; 70,28]
1080,3 (234,3)	1109,9 (247,0)	26,8 (98,3)	1068,4 (221,9)	1063,1 (238,0)	-3,0 (96,5)	p-Wert: 0,0995 Hedges' g: 0,32 [-0,10; 0,74]
FAP-Stadium: ≥ 2						
N = 38			N = 11			
mBMI zu Monat 9 <sup>b</sup>						
38	33	33	11	9	9	-44,67 [-89,87; 0,54]
1006,7 (227,5)	997,1 (223,7)	-2,3 (84,6)	1029,1 (256,2)	1073,4 (279,0)	18,5 (51,7)	p-Wert: 0,0528 Hedges' g: -0,57 [-1,30; 0,17]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]
mBMI zu Monat 18 <sup>b</sup>						
38	34	34	11	8	8	-33,45 [-82,55; 15,65]
1006,7 (227,5)	1026,4 (225,0)	14,0 (110,6)	1029,1 (256,2)	1019,2 (246,6)	44,0 (63,5)	p-Wert: 0,1808 Hedges' g: -0,33 [-1,09; 0,43]
Subgruppe Kardiale Subpopulation, Interaktions-p-Wert: 0,0308						
Kardiale Subpopulation: ja						
N = 40			N = 14			
mBMI zu Monat 9 <sup>b</sup>						
40	38	38	14	13	13	-27,89 [-69,23; 13,46]
999,8 (251,9)	1003,2 (248,8)	-12,1 (71,8)	1014,4 (128,1)	1021,4 (172,1)	-9,9 (120,3)	p-Wert: 0,1851 Hedges' g: -0,32 [-0,94; 0,31]
mBMI zu Monat 18 <sup>b</sup>						
40	37	37	14	13	13	-16,69 [-62,18; 28,79]
999,8 (251,9)	1017,8 (258,4)	-5,4 (90,4)	1014,4 (128,1)	1012,2 (152,6)	1,0 (105,1)	p-Wert: 0,4704 Hedges' g: -0,17 [-0,80; 0,45]
Kardiale Subpopulation: nein						
N = 82			N = 28			
mBMI zu Monat 9 <sup>b</sup>						
82	76	76	28	25	25	19,28 [-14,35; 52,90]
1085,5 (220,6)	1092,6 (224,7)	10,3 (74,8)	1080,0 (264,7)	1090,5 (302,5)	-1,3 (96,1)	p-Wert: 0,2595 Hedges' g: 0,24 [-0,21; 0,69]
mBMI zu Monat 18 <sup>b</sup>						
82	78	78	28	25	25	30,47 [-8,15; 69,08]
1085,5 (220,6)	1117,2 (229,8)	36,4 (104,6)	1080,0 (264,7)	1075,6 (271,4)	10,0 (86,3)	p-Wert: 0,1213 Hedges' g: 0,30 [-0,15; 0,75]
a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells, welches die Subgruppenvariable, den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung und die Visite als Faktoren sowie die Interaktionsterme Behandlung × Visite und Behandlung × Subgruppe enthält.						
b: Dargestellt sind die Hauptanalysezeitpunkte zu Monat 9 und Monat 18.						
FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie ( <i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i> ); KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i> ; mBMI, <i>modified Body Mass Index</i> ; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i> ;						

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]
MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; SD, Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )						

Wie für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-31) besteht auch für die Mehrheit dieser Subgruppen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-79). Eine Ausnahme davon ist das Ergebnis für die Subgruppe „Alter“: Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für Vutrisiran zu Monat 9 festgestellt, der klinisch nicht relevant ist und in Monat 18 nicht auftritt. Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind zusammenfassend konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen EQ-5D-VAS

Für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ 5D-VAS wurde ein signifikanter Interaktionsterm (Genotyp) auf Ebene der binären Analyse berichtet (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die binäre Analyse der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]
						OR [95 %-KI]
						RD [95 %-KI]
						p-Wert
Subgruppe Genotyp, EQ-5D-VAS zu Monat 9, Interaktions-p-Wert: 0,0135						
Genotyp: V30M						
N = 54			N = 20			
5 (9,3)	46 (85,2)	3 (5,6)	5 (25,0)	14 (70,0)	1 (5,0)	RR: 0,370 [0,120; 1,145] OR: 0,306 [0,078; 1,202] RD: -15,741 [-36,232; 4,751] p-Wert: 0,0845

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Responder <sup>a</sup>	Non-Responder <sup>a</sup>	Fehlende Werte	Behandlungseffekt <sup>b</sup>
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Genotyp: Nicht-V30M						
N = 68			N = 22			
21 (30,9)	42 (61,8)	5 (7,4)	2 (9,1)	17 (77,3)	3 (13,6)	RR: 3,397 [0,865; 13,347] OR: 4,468 [0,956; 20,881] RD: 21,791 [5,516; 38,067] p-Wert: 0,0798
<p>a: Responder waren definiert als Patienten mit Verbesserung (Veränderung zu Baseline <math>\geq 15</math> Punkte); Non-Responder waren definiert als Patienten mit Verschlechterung (Veränderung zu Baseline <math>&lt; 15</math> Punkte).</p> <p>b: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur unter Verwendung einer penalisierten Likelihood mit Termen für die Behandlung und die Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung <math>\times</math> Subgruppe.</p> <p>CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>; KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; V30M, Valin30Methionin</p>						

Wie für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-39) besteht auch für die Subgruppen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-80). Daher ist eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen kardiale Symptomatik

Für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I wurden insgesamt sechs signifikante Interaktionsterme berichtet, davon drei für die Veränderung von Troponin T (Genotyp, FAP-Stadium, Kardiale Subpopulation) und drei für die Veränderung von Troponin I (Alter, Genotyp, Kardiale Subpopulation) (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des Troponin T und Troponin I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppe Genotyp, Troponin T, Interaktions-p-Wert: 0,0334						
Genotyp: V30M						
N = 54			N = 20			
Troponin T zu Monat 9 <sup>b</sup>						
54 26,370 (19,927)	50 25,320 (17,151)	50 -1,120 (7,156)	20 31,400 (18,838)	19 34,263 (24,837)	19 3,263 (8,730)	-4,57 [-10,48; 1,34] p-Wert: 0,1289 Hedges' g: -0,57 [-1,10; -0,04]
Troponin T zu Monat 18 <sup>b</sup>						
54 26,370 (19,927)	51 25,235 (24,183)	51 0,020 (8,496)	20 31,400 (18,838)	20 31,250 (21,440)	20 -0,150 (9,190)	-1,98 [-10,58; 6,62] p-Wert: 0,6479 Hedges' g: -0,22 [-0,73; 0,29]
Genotyp: Nicht-V30M						
N = 68			N = 22			
Troponin T zu Monat 9 <sup>b</sup>						
68 43,147 (55,413)	63 37,508 (24,804)	63 0,937 (10,000)	20 55,300 (58,609)	19 57,211 (57,187)	17 10,588 (29,793)	-11,22 [-17,15; -5,28] p-Wert: 0,0003 Hedges' g: -0,69 [-1,24; -0,15]
Troponin T zu Monat 18 <sup>b</sup>						
68 43,147 (55,413)	62 38,484 (30,234)	62 2,226 (18,647)	20 55,300 (58,609)	17 36,824 (22,492)	16 -3,063 (11,393)	-8,63 [-17,23; -0,03] p-Wert: 0,0493 Hedges' g: -0,46 [-1,01; 0,08]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppe FAP-Stadium, Troponin T, Interaktions-p-Wert: 0,0353						
FAP-Stadium: 1						
N = 84			N = 31			
Troponin T zu Monat 9 <sup>b</sup>						
84	80	80	30	29	28	-5,71 [-11,06; -0,37] p-Wert: 0,0364 Hedges' g: -0,46 [-0,89; -0,03]
24,595 (16,728)	24,675 (16,031)	0,525 (6,685)	32,400 (21,203)	38,069 (39,269)	5,429 (21,911)	
Troponin T zu Monat 18 <sup>b</sup>						
84	79	79	30	30	29	-3,09 [-11,27; 5,10] p-Wert: 0,4546 Hedges' g: -0,33 [-0,75; 0,10]
24,595 (16,728)	23,468 (17,312)	-0,025 (7,884)	32,400 (21,203)	32,667 (22,793)	-0,793 (10,424)	
FAP-Stadium: ≥ 2						
N = 38			N = 11			
Troponin T zu Monat 9 <sup>b</sup>						
38	33	33	10	9	8	-13,23 [-20,47; -5,99] p-Wert: 0,0004 Hedges' g: -0,90 [-1,69; -0,12]
60,316 (69,484)	50,152 (25,759)	-1,182 (12,783)	76,200 (74,754)	70,444 (55,448)	11,250 (20,289)	
Troponin T zu Monat 18 <sup>b</sup>						
38	34	34	10	7	7	-10,60 [-20,08; -1,12] p-Wert: 0,0286 Hedges' g: -0,44 [-1,24; 0,37]
60,316 (69,484)	53,500 (36,969)	4,147 (24,429)	76,200 (74,754)	38,714 (17,509)	-4,143 (9,317)	
Subgruppe Kardiale Subpopulation, Troponin T, Interaktions-p-Wert: 0,0103						
Kardiale Subpopulation: ja						
N = 40			N = 14			
Troponin T zu Monat 9 <sup>b</sup>						
40	37	37	13	13	12	-13,56 [-20,27; -6,85] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,71 [-1,36; -0,05]
54,400 (68,016)	46,027 (24,431)	2,108 (11,990)	61,769 (65,536)	58,846 (52,808)	9,667 (32,131)	

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Troponin T zu Monat 18 <sup>b</sup>						
40 54,400 (68,016)	36 48,528 (32,364)	36 4,833 (22,537)	13 61,769 (65,536)	12 40,833 (21,148)	12 -4,083 (12,064)	-10,99 [-20,21; -1,77] p-Wert: 0,0199 Hedges' g: -0,49 [-1,14; 0,16]
Kardiale Subpopulation: nein						
N = 82			N = 28			
Troponin T zu Monat 9 <sup>b</sup>						
82 26,610 (20,506)	76 25,342 (18,097)	76 -0,987 (6,746)	27 34,481 (27,488)	25 38,920 (39,851)	24 5,250 (14,053)	-5,14 [-10,69; 0,41] p-Wert: 0,0692 Hedges' g: -0,56 [-1,02; -0,10]
Troponin T zu Monat 18 <sup>b</sup>						
82 26,610 (20,506)	77 25,013 (22,852)	77 -0,455 (9,243)	27 34,481 (27,488)	25 30,440 (21,716)	24 -0,125 (9,090)	-2,57 [-11,00; 5,87] p-Wert: 0,5460 Hedges' g: -0,26 [-0,72; 0,19]
Subgruppe Alter, Troponin I, Interaktions-p-Wert: 0,0005						
Alter: < 65 Jahre						
N = 76			N = 31			
Troponin I zu Monat 9 <sup>b</sup>						
76 23,793 (56,961)	73 24,293 (63,767)	73 0,025 (10,838)	31 63,232 (223,205)	29 96,507 (401,872)	29 32,690 (171,385)	-13,44 [-33,08; 6,20] p-Wert: 0,1794 Hedges' g: -0,20 [-0,63; 0,23]
Troponin I zu Monat 18 <sup>b</sup>						
76 23,793 (56,961)	73 21,326 (43,591)	73 -2,848 (17,401)	31 63,232 (223,205)	28 19,807 (16,548)	28 -0,879 (8,527)	-21,36 [-41,06; -1,67] p-Wert: 0,0335 Hedges' g: -0,80 [-1,24; -0,35]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW-Veränderung (SD)	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]
Alter: ≥ 65 Jahre						
N = 46			N = 11			
Troponin I zu Monat 9 <sup>b</sup>						
46 58,007 (183,489)	39 23,879 (19,819)	39 -6,585 (33,447)	11 81,245 (113,694)	9 89,500 (158,312)	9 19,456 (52,666)	-56,92 [-82,52; -31,32] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -1,32 [-2,08; -0,56]
Troponin I zu Monat 18 <sup>b</sup>						
46 58,007 (183,489)	39 23,392 (21,963)	39 -7,923 (33,665)	11 81,245 (113,694)	8 200,113 (348,021)	8 112,013 (233,387)	-64,84 [-90,61; -39,08] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,69 [-1,45; 0,07]
Subgruppe Genotyp, Troponin I, Interaktions-p-Wert: 0,0119						
Genotyp: V30M						
N = 54			N = 20			
Troponin I zu Monat 9 <sup>b</sup>						
54 17,094 (27,398)	50 11,974 (4,621)	50 -4,556 (28,122)	20 21,700 (15,856)	19 21,121 (18,494)	19 -0,584 (12,729)	-10,70 [-32,38; 10,98] p-Wert: 0,3326 Hedges' g: -0,35 [-0,88; 0,17]
Troponin I zu Monat 18 <sup>b</sup>						
54 17,094 (27,398)	51 12,125 (5,558)	51 -4,353 (27,555)	20 21,700 (15,856)	19 19,274 (18,056)	19 -3,042 (12,166)	-18,69 [-40,35; 2,97] p-Wert: 0,0907 Hedges' g: -0,61 [-1,14; -0,08]
Genotyp: Nicht-V30M						
N = 68			N = 22			
Troponin I zu Monat 9 <sup>b</sup>						
68 52,257 (159,988)	62 33,968 (69,337)	62 -0,439 (14,517)	22 109,995 (270,806)	19 168,574 (500,564)	19 59,695 (211,922)	-39,07 [-60,60; -17,55] p-Wert: 0,0004 Hedges' g: -0,51 [-1,03; 0,00]



Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW- Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Troponin I zu Monat 18 <sup>b</sup>						
68 52,257 (159,988)	61 30,339 (49,074)	61 -4,834 (21,428)	22 109,995 (270,806)	17 105,253 (248,157)	17 54,665 (163,937)	-47,07 [-68,78; -25,35] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,63 [-1,17; -0,09]
Subgruppe Kardiale Subpopulation, Troponin I, Interaktions-p-Wert: 0,0089						
Kardiale Subpopulation: ja						
N = 40			N = 14			
Troponin I zu Monat 9 <sup>b</sup>						
40 68,740 (206,550)	37 42,181 (87,969)	37 2,616 (16,645)	14 150,836 (334,228)	13 228,123 (601,148)	13 85,115 (255,241)	-46,14 [-70,54; -21,75] p-Wert: 0,0002 Hedges' g: -0,48 [-1,10; 0,15]
Troponin I zu Monat 18 <sup>b</sup>						
40 68,740 (206,550)	37 34,135 (60,374)	37 -5,473 (25,314)	14 150,836 (334,228)	11 154,582 (301,495)	11 81,073 (202,331)	-53,98 [-78,52; -29,45] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,57 [-1,25; 0,10]
Kardiale Subpopulation: nein						
N = 82			N = 28			
Troponin I zu Monat 9 <sup>b</sup>						
82 21,061 (28,756)	75 15,253 (12,270)	75 -4,691 (23,475)	28 26,507 (33,348)	25 25,544 (38,375)	25 0,664 (11,297)	-14,67 [-34,71; 5,37] p-Wert: 0,1509 Hedges' g: -0,56 [-1,02; -0,11]
Troponin I zu Monat 18 <sup>b</sup>						
82 21,061 (28,756)	75 16,081 (14,685)	75 -4,192 (23,940)	28 26,507 (33,348)	25 18,204 (16,382)	25 -0,812 (9,014)	-22,51 [-42,60; -2,42] p-Wert: 0,0282 Hedges' g: -0,83 [-1,29; -0,36]
a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells, welches die Subgruppenvariable, den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung und die Visite als Faktoren sowie die Interaktionsterme Behandlung × Visite und Behandlung × Subgruppe enthält.						
b: Dargestellt sind die Hauptanalysezeitpunkte zu Monat 9 und Monat 18.						

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW-Veränderung (SD)	MW (SD) [ng/L]	MW (SD) [ng/L]	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]
FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie ( <i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i> ); KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i> ; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i> ; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; SD, Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); SE, Standardfehler ( <i>Standard Error</i> ); V30M, Valin30Methionin						

Für die Gesamtpopulation besteht für den kardialen Marker Troponin T ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vutrisiran zu Monat 9 (Tabelle 4-47). Auch für die hier untersuchten Subgruppen besteht ein zumindest numerischer, oft aber auch statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran für Monat 9 oder auch zusätzlich für Monat 18 (Tabelle 4-81). Eine klinische Relevanz aufgrund des Hedges' g ist dabei wie für die Gesamtpopulation für kein Ergebnis gegeben.

Auf Ebene der Gesamtpopulation liegt außerdem ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vutrisiran zu Monat 9 und Monat 18 für den kardialen Marker Troponin I (Tabelle 4-47). Alle hier untersuchten Subgruppen zeigen ebenfalls einen zumindest numerischen, oftmals auch statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran (Tabelle 4-81). In vereinzelt Fällen ist das Ergebnis aufgrund des Hedges' g dabei auch als klinisch relevant zu bewerten.

Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind zusammenfassend konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen R-ODS

Für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS wurde ein signifikanter Interaktionsterm (Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator) berichtet (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert &lt; 0,05) für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppe Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator, Interaktions-p-Wert: 0,0137						
Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: ja						
N = 75			N = 33			
R-ODS zu Monat 9						
75	73	73	33	32	32	0,12 [-2,23; 2,47]
34,3 (11,1)	34,0 (11,1)	-0,6 (5,7)	33,2 (11,0)	32,8 (12,8)	-1,1 (6,0)	p-Wert: 0,9195
						Hedges' g: 0,02 [-0,39; 0,43]
R-ODS zu Monat 18						
75	71	71	33	31	31	-1,15 [-3,45; 1,15]
34,3 (11,1)	33,2 (12,2)	-1,5 (5,6)	33,2 (11,0)	34,4 (11,5)	-0,2 (4,8)	p-Wert: 0,3240
						Hedges' g: -0,21 [-0,63; 0,21]
Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: nein						
N = 47			N = 9			
R-ODS zu Monat 9						
47	42	42	9	8	8	5,78 [1,74; 9,81]
33,7 (10,9)	34,5 (12,8)	-0,1 (5,4)	36,9 (7,9)	33,9 (11,2)	-4,9 (7,1)	p-Wert: 0,0053
						Hedges' g: 1,00 [0,23; 1,77]
R-ODS zu Monat 18						
47	43	43	9	7	7	4,50 [0,47; 8,53]
33,7 (10,9)	33,8 (12,2)	-0,6 (5,4)	36,9 (7,9)	33,3 (12,5)	-5,9 (8,2)	p-Wert: 0,0288
						Hedges' g: 0,77 [-0,03; 1,57]
a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells, welches die Subgruppenvariable, den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung und die Visite als Faktoren sowie die Interaktionsterme Behandlung × Visite und Behandlung × Subgruppe enthält. KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i> ; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i> ; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; R-ODS, <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i> ; SD, Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )						

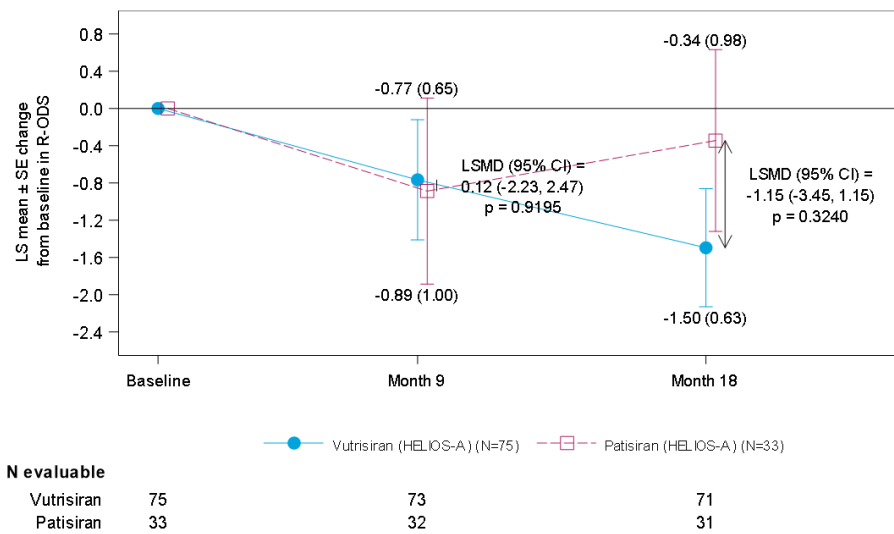


Abbildung 4-5: Liniendiagramm für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS im Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: ja

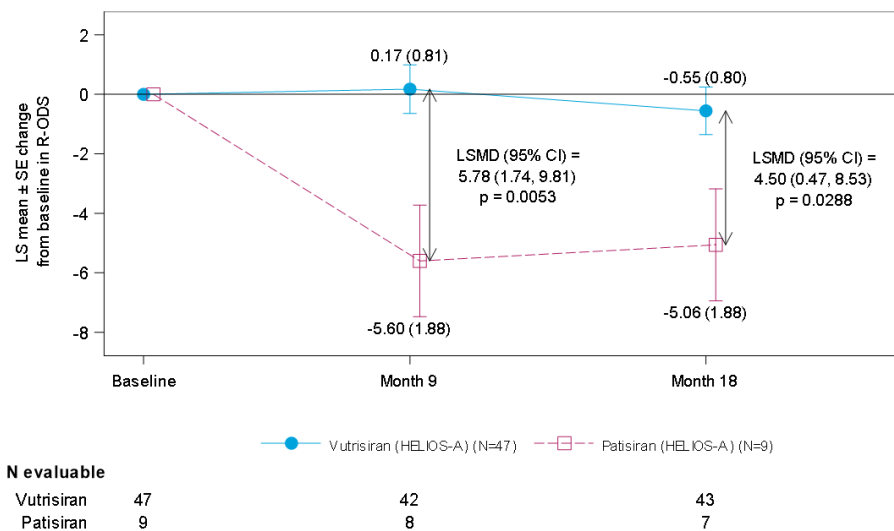


Abbildung 4-6: Liniendiagramm für die Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS im Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: nein

Wie für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-50) besteht auch für Patienten mit einer vorherigen Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-82). Für Patienten, die nicht bereits mit einem Tetramer-Stabilisator vor Einschluss in die Studie HELIOS-A behandelt wurden, zeigt sich dagegen zu beiden

Zeitpunkten ein statistisch signifikanter, aber nur zu Monat 9 klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran. Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind zusammenfassend konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen Hospitalisierungen

Für die Rate der Hospitalisierungen jeglicher Ursache wurde ein signifikanter Interaktionsterm (Gewicht) berichtet (Tabelle 4-83).

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran	Patisiran	Vutrisiran vs. Patisiran
Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> RR [95 % KI] OR [95 % KI] RD [95 % KI] p-Wert
Subgruppe Gewicht, Hospitalisierung jeglicher Ursache, Interaktions-p-Wert: 0,0352		
Gewicht: < 65 kg		
N = 46	N = 15	
9 (19,6)	9 (60,0)	RR: 0,326 [0,159; 0,668] OR: 0,162 [0,046; 0,574] RD: -40,435 [-67,749; -13,121] p-Wert: 0,0022
Gewicht: ≥ 65 kg		
N = 76	N = 27	
22 (28,9)	8 (29,6)	RR: 0,977 [0,495; 1,928] OR: 0,968 [0,369; 2,536] RD: -0,682 [-20,698; 19,333] p-Wert: 0,9464
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur unter Verwendung einer penalisierten Likelihood mit Termen für die Behandlung und die Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung × Subgruppe.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, Odds Ratio; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, Risk Ratio</p>		

Während die Rate der Hospitalisierungen jeglicher Ursache für die Gesamtpopulation in der Vutrisirangruppe niedriger als in der Patisirangruppe ist, ohne jedoch einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu ergeben (Tabelle 4-53), wird für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 65 kg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vutrisiran beobachtet (Tabelle 4-83). Für Patienten mit einem Gewicht von 65 kg oder mehr ist die Rate der Hospitalisierungen jeglicher Ursache hingegen vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Für Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse wurden hingegen keine signifikanten Interaktionsterme berichtet. Darüber hinaus liegt für keinen anderen Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ vor. Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind zusammenfassend konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen Norfolk-QoL-DN

Für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN wurde ein signifikanter Interaktionsterm nur für die Domäne Kleine Nervenfasern (Genotyp) berichtet (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	
Subgruppe Genotyp, Kleine Nervenfasern, Interaktions-p-Wert: 0,0127						
Genotyp: V30M						
N = 54			N = 20			
Norfolk-QoL-DN – Kleine Nervenfasern zu Monat 9						
53 6,4 (4,3)	52 5,6 (4,2)	51 -0,6 (3,4)	20 6,7 (4,4)	20 7,1 (4,1)	20 0,4 (3,4)	-1,17 [-2,59; 0,24] p-Wert: 0,1034 Hedges' g: -0,38 [-0,90; 0,13]
Norfolk-QoL-DN – Kleine Nervenfasern zu Monat 18						
53 6,4 (4,3)	52 6,1 (4,7)	51 -0,1 (3,7)	20 6,7 (4,4)	20 7,6 (4,0)	20 0,9 (2,6)	-0,97 [-2,46; 0,52] p-Wert: 0,2023 Hedges' g: -0,30 [-0,81; 0,22]

Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Baseline	Erhebungszeitpunkt	Veränderung zu Baseline	Behandlungseffekt <sup>a</sup>
n	n	n	n	n	n	LS Mean Difference [95 %-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW-Veränderung (SD)	p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Genotyp: Nicht-V30M						
N = 68			N = 22			
Norfolk-QoL-DN – Kleine Nervenfasern zu Monat 9						
68	64	64	22	20	20	1,25 [-0,13; 2,63]
3,2 (3,6)	3,7 (3,8)	0,7 (2,5)	3,6 (4,3)	3,0 (4,5)	-0,7 (3,2)	p-Wert: 0,0765 Hedges' g: 0,48 [-0,03; 0,98]
Norfolk-QoL-DN – Kleine Nervenfasern zu Monat 18						
68	62	62	22	18	18	1,45 [-0,02; 2,93]
3,2 (3,6)	4,0 (4,1)	1,0 (2,8)	3,6 (4,3)	2,4 (3,5)	-0,7 (3,9)	p-Wert: 0,0532 Hedges' g: 0,49 [-0,04; 1,01]
<p>a: Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde quantifiziert mittels eines MMRM-Modells, welches die Subgruppenvariable, den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung und die Visite als Faktoren sowie die Interaktionsterme Behandlung × Visite und Behandlung × Subgruppe enthält.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; MMRM, <i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>; MW, Mittelwert; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>; SD, Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); V30M, Valin30Methionin</p>						

Wie für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-56) besteht auch bei der Subgruppe „Genotyp“ für beide Subgruppenausprägungen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Domäne Kleine Nervenfasern (Tabelle 4-84). Auf Ebene des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes und auch auf Ebene der weiteren Domänen dieses Fragebogens wurde kein signifikanter Interaktionsterm gefunden. Insgesamt ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt, die Ergebnisse sind konsistent zur Gesamtpopulation.

#### 4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen UE, differenziert nach Schweregrad

Für UE jeglichen Schweregrades auf Ebene der SOC und PT wurden zwei signifikante Interaktionsterme für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (NIS zu Baseline, FAP-Stadium) berichtet (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert &lt; 0,05) für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Subgruppe NIS zu Baseline, SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, Interaktions-p-Wert: 0,0306						
NIS zu Baseline: < 50						
Vutrisiran	78	1 (1,3)	0,035 [0,005; 0,258]	0,022 [0,003; 0,184]	-35,755 [-54,140; -17,370]	0,0010
Patisiran	27	10 (37,0)				
NIS zu Baseline: ≥ 50						
Vutrisiran	44	2 (4,5)	1,778 [0,090; 35,081]	1,824 [0,083; 40,138]	4,545 [-1,609; 10,700]	0,7053
Patisiran	15	0				
Subgruppe FAP-Stadium, SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, Interaktions-p-Wert: 0,0461						
FAP-Stadium: 1						
Vutrisiran	84	1 (1,2)	0,037 [0,005; 0,277]	0,025 [0,003; 0,209]	-31,068 [-47,686; -14,449]	0,0013
Patisiran	31	10 (32,3)				
FAP-Stadium: ≥ 2						
Vutrisiran	38	2 (5,3)	1,538 [0,079; 29,887]	1,575 [0,070; 35,245]	5,263 [-1,837; 12,363]	0,7759
Patisiran	11	0				
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur unter Verwendung einer penalisierten Likelihood mit Termen für die Behandlung und die Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung × Subgruppe.</p> <p>FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>						

Während auf Ebene der Gesamtpopulation (Tabelle 4-61) als auch für Patienten mit einem NIS-Wert zu Baseline von weniger als 50 Punkten bzw. Patienten im FAP-Stadium 1 (Tabelle 4-85) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran vorliegt, wurde für Patienten mit einem NIS-Wert zu Baseline von 50 oder mehr Punkten bzw. Patienten im FAP-Stadium ≥ 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für UE jeglichen Schweregrades auf Ebene der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ festgestellt. Dagegen wurden auf Ebene der UE-Gesamtrate keine signifikanten Interaktions-



terme gefunden (Tabelle 4-75). Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt.

#### 4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen SUE

Für SUE auf Ebene der SOC und PT wurde ein signifikanter Interaktionsterm für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator) berichtet (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SOC und PT (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Subgruppe Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator, SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, Interaktions-p-Wert: 0,0437						
Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: ja						
Vutrisiran	75	2 (2,7)	0,110 [0,025; 0,490]	0,086 [0,017; 0,430]	-21,576 [-36,645; -6,506]	0,0038
Patisiran	33	8 (24,2)				
Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator: nein						
Vutrisiran	47	7 (14,9)	3,125 [0,194; 50,395]	3,519 [0,184; 67,132]	14,894 [4,715; 25,072]	0,4219
Patisiran	9	0				
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur unter Verwendung einer penalisierten Likelihood mit Termen für die Behandlung und die Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung × Subgruppe.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Während auf Ebene der Gesamtpopulation (Tabelle 4-66) und für Patienten, die bereits mit einem Tetramer-Stabilisator vor Einschluss in die Studie HELIOS-A behandelt wurden (Tabelle 4-86), ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran vorliegt, wurde für Patienten ohne eine vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für SUE auf Ebene der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ festgestellt, Ereignisse wurden hier

nur in der Vutrisirangruppe berichtet. Dagegen wurden weder signifikante Interaktionsterme auf Ebene der SUE-Gesamtrate noch weitere Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator“ auf Ebene der Sicherheitsendpunkte gefunden (Tabelle 4-75). Insgesamt und auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist daher eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt.

#### 4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen UESI, differenziert nach Schweregrad

Für das *post-hoc* definierte UESI „UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen“ wurden insgesamt sechs signifikante Interaktionsterme (NIS zu Baseline, FAP-Stadium, Kardiale Subpopulation) berichtet, dabei liegen identische Ereigniszahlen und damit Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für nicht-schwere Ereignisse vor (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Wert < 0,05) für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HELIOS-A)

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Subgruppe NIS zu Baseline, UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen, Ereignisse jeglichen Schweregrades bzw. nicht-schwere Ereignisse, Interaktions-p-Wert: 0,0092						
NIS zu Baseline: < 50						
Vutrisiran	78	18 (23,1)	0,346 [0,213; 0,562]	0,150 [0,058; 0,391]	-43,590 [-63,679; -23,500]	< 0,0001
Patisiran	27	18 (66,7)				
NIS zu Baseline: ≥ 50						
Vutrisiran	44	9 (20,5)	3,068 [0,423; 22,247]	3,600 [0,416; 31,121]	13,788 [-3,573; 31,149]	0,2674
Patisiran	15	1 (6,7)				
Subgruppe FAP-Stadium, UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen, Ereignisse jeglichen Schweregrades bzw. nicht-schwere Ereignisse, Interaktions-p-Wert: 0,0438						
FAP-Stadium: 1						
Vutrisiran	84	19 (22,6)	0,390 [0,237; 0,640]	0,211 [0,088; 0,508]	-35,445 [-54,985; -15,906]	0,0002
Patisiran	31	18 (58,1)				
FAP-Stadium: ≥ 2						
Vutrisiran	38	8 (21,1)	2,316 [0,324; 16,565]	2,667 [0,296; 24,033]	11,962 [-9,407; 33,331]	0,4029
Patisiran	11	1 (9,1)				

	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran			
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Subgruppe Kardiale Subpopulation, UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen, Ereignisse jeglichen Schweregrades bzw. nicht-schwere Ereignisse, Interaktions-p-Wert: 0,0262						
Kardiale Subpopulation: ja						
Vutrisiran	40	9 (22,5)	1,575 [0,386; 6,426]	1,742 [0,328; 9,261]	8,214 [-14,223; 30,652]	0,5266
Patisiran	14	2 (14,3)				
Kardiale Subpopulation: nein						
Vutrisiran	82	18 (22,0)	0,362 [0,218; 0,599]	0,182 [0,072; 0,457]	-38,763 [-58,950; -18,576]	< 0,0001
Patisiran	28	17 (60,7)				
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test). Der Interaktions-p-Wert basiert auf einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur unter Verwendung einer penalisierten Likelihood mit Termen für die Behandlung und die Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung × Subgruppe.</p> <p>FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; OR, <i>Odds Ratio</i>; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; UE, Unerwünschtes Ereignis; UESI, Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>						

Während auf Ebene der Gesamtpopulation (Tabelle 4-73) und für Patienten mit einem NIS-Wert zu Baseline von weniger als 50 Punkten, Patienten im FAP-Stadium 1 bzw. Patienten, die nicht der kardialen Subpopulation zugerechnet werden (Tabelle 4-87), ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran für UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/ Prämedikationen vorliegt, wurde für Patienten mit einem NIS-Wert zu Baseline von 50 oder mehr Punkten, Patienten im FAP-Stadium  $\geq 2$  bzw. Patienten der kardialen Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Auch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl in den Subgruppenausprägungen ist insgesamt eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene für diesen Endpunkt nicht angezeigt.

#### 4.3.1.3.2.12 Gesamtfazit der Subgruppenanalysen

Sowohl auf Ebene der einzelnen Endpunkte als auch in der Gesamtbetrachtung über alle Endpunkte hinweg und im Vergleich zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation ergeben sich keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation. Daher wird der Zusatznutzen von Vutrisiran auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet.

#### 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).

Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen – HELIOS-A

Studie	Quellen
HELIOS-A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbericht [4] inkl. Protokoll [5] und statistischem Analyseplan [6] sowie <i>post-hoc</i>-Analysen: <i>HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)</i></li> <li>• Studienpublikation: Adams et al. 2022 [41]</li> <li>• Studienregistereinträge [78-81]</li> </ul>

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

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

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.					

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

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

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

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.	

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.	

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche



- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

#### 4.3.2.2 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 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.					

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

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.	

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

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

Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.				

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

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

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

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

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

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.					

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

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.	

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

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

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

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

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

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

Weitere Untersuchungen wurden nicht herangezogen.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vutrisiran (Amvuttra®) zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 im Vergleich zur zVT Patisiran wurde die pivotale Studie HELIOS-A herangezogen. Bei dieser qualitativ hochwertigen Studie handelt es sich um eine multizentrische, internationale, kontrollierte, offene Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Diese Studie ist daher der bestmöglichen Evidenzstufe (Ib) zuzuordnen.

Die in die Studie HELIOS-A eingeschlossene Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Vutrisiran, die 18-monatige Behandlung der Patienten in der randomisiert kontrollierten Studienphase erfolgte gemäß der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Vutrisiran (Amvuttra®) bzw. der zVT Patisiran (Onpatro®). Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für das behandelnde Personal verblindet. Daher wurden in einem Datenintegritätsplan Maßnahmen und Strategien inklusive einer Zugriffsbeschränkung auf Daten beschrieben, die das Ziel hatten, potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren (siehe Anhang 4-E). Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für HELIOS-A auf Studienebene daher als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Das Verzerrungspotenzial wurde darüber hinaus in Abschnitt 4.3.1.3 differenziert auf Ebene der einzelnen Endpunkte diskutiert.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Vutrisiran gegenüber Patisiran wurden patientenrelevante und valide Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Neben diesem direkten Vergleich gegenüber der zVT Patisiran wurden in diesem Dossier auch die prädefinierten Analysen zur Wirksamkeit von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO berichtet. Die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse dieser Analysen erfolgte ergänzend als Narrativ und wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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

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

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

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

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

Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>) ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen [1].

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten und letztendlich bereits innerhalb von durchschnittlich etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod führt [7-10]. Ursächlich sind Mutationen im für TTR codierenden Gen, die Aminosäuresubstitutionen und somit Fehlfaltungen des bei gesunden Menschen als Homotetramer vorliegenden Proteins bedingen [11, 12]. Diese Fehlfaltungen vermindern die Stabilität der TTR-Homotetramere und begünstigen deren Dissoziation in partiell ungefaltete Dimere und Monomere, die letztlich als Amyloidfibrillen in unterschiedlichen Geweben aggregieren. Häufig betroffen sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen [8, 13]. Aufgrund des toxischen Effekts dieser Amyloid-Ablagerungen in den verschiedenen Geweben und Organen des Körpers ist die hATTR-Amyloidose eine multisystemische Erkrankung mit



einem heterogenen Krankheitsbild, das durch entsprechend vielfältige Symptome gekennzeichnet ist [8, 13-16]. Das klinische Spektrum umfasst dabei neben einer Polyneuropathie und Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathien und Sehstörungen [8, 13, 14]. Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Selbständigkeit und somit in ihrem alltäglichen Leben als auch in ihrem Berufsleben limitiert [16-19]. Unbehandelt führt die Polyneuropathie zu einer fortschreitenden Einschränkung bis hin zu einem vollständigen Verlust der Mobilität und letztendlich zum Tod der Patienten [8, 20, 21].

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose, sondern auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung dieser aggressiv progredient verlaufenden Erkrankung angezeigt [7-10, 22-24]. So ist eine spezifische medikamentöse Therapie essentiell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern [21]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [8].

#### **Ableitung des Zusatznutzens von Vutrisiran (Amvuttra®)**

Die Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie wurde am 15.09.2022 durch die Europäische Kommission erteilt [2]. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt. Im hier vorliegenden Dossier wird zur Ableitung des Zusatznutzens die Wirksamkeit (Tabelle 4-100) und Sicherheit (Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102) von Vutrisiran im direkten Vergleich zur zVT Patisiran innerhalb der Studie HELIOS-A dargestellt [4]. Als prädefinierte Fragestellung dieser Studie wurde die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Bei der Studie APOLLO handelt es sich um die pivotale Studie für Patisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo sowie der *a priori* in der Studie HELIOS-A definierte Test auf Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber dem internen Studienkomparator Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels wird ergänzend berichtet.

#### **Wirksamkeit**

Die nachfolgende Tabelle 4-100 fasst die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Vutrisiran und Patisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen.

Tabelle 4-100: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-A

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> zu Monat 18 Vutrisiran vs. Patisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik <sup>b</sup>		
mNIS+7 – Gesamtwert <sup>c</sup>	LS Mean Difference: -0,77 [-6,98; 5,44] Hedges' g: -0,05 [-0,42; 0,33]	0,8076
mNIS+7 – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,248 [0,810; 1,922]	0,2931
NIS – Gesamtwert <sup>c</sup>	LS Mean Difference: 0,42 [-4,64; 5,47] Hedges' g: 0,03 [-0,34; 0,40]	0,8708
NIS – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,521 [0,875; 2,642]	0,1133
Veränderung des Ernährungszustandes <sup>d</sup>		
mBMI	LS Mean Difference: 12,6 [-23,1; 48,4] Hedges' g: 0,1 [-0,2; 0,5]	0,4860
Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit) <sup>e</sup>		
T10MWT	LS Mean Difference: 0,038 [-0,059; 0,135] Hedges' g: 0,145 [-0,221; 0,511]	0,4408
T10MWT – Verbesserung (> 0 m/s)	RR: 1,338 [0,857; 2,090]	0,1756
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes <sup>f</sup>		
EQ-5D-VAS	LS Mean Difference: 4,8 [-0,3; 9,9] Hedges' g: 0,4 [-0,0; 0,7]	0,0667
EQ-5D-VAS – Verbesserung (≥ 15 Punkte)	RR: 2,338 [0,860; 6,355]	0,0735
Veränderung der Mobilität		
FAP-Stadium – Verbesserung	RR: 1,686 [0,207; 13,702]	0,6216
PND-Wert – Verbesserung	RR: 3,183 [0,610; 16,610]	0,1386
Veränderung der kardialen Symptomatik <sup>g</sup>		
NT-proBNP	GFCR: 0,931 [0,718; 1,207] Hedges' g: -0,101 [-0,466; 0,265]	0,5873
Troponin T	LS Mean Difference: -0,593 [-5,978; 4,793] Hedges' g: -0,040 [-0,413; 0,334]	0,8288
Troponin I	LS Mean Difference: -23,480 [-42,413; -4,547] Hedges' g: -0,402 [-0,779; -0,026]	0,0151

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> zu Monat 18 Vutrisiran vs. Patisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Veränderung des Invaliditätsgrades <sup>h</sup>		
R-ODS	LS <i>Mean Difference</i> : 0,2 [-1,7; 2,2] Hedges' g: 0,0 [-0,3; 0,4]	0,8094
Hospitalisierungen		
Jeglicher Ursache	RR: 0,628 [0,390; 1,011]	0,0776
Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	RR: 0,620 [0,220; 1,745]	0,3528
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität <sup>i</sup>		
Norfolk-QoL-DN – Gesamtwert <sup>c</sup>	LS <i>Mean Difference</i> : -2,7 [-9,2; 3,7] Hedges' g: -0,2 [-0,5; 0,2]	0,4012
Norfolk-QoL-DN – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,124 [0,798; 1,583]	0,4902
<p>a: Der Behandlungseffekt für kontinuierliche Analysen wird durch die LS <i>Mean Difference</i> bzw. das GFCR zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Der Behandlungseffekt für binäre Analysen wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.</p> <p>b: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik dar.</p> <p>c: Die Ergebnisse der Einzeldomänen des mNIS+7, des NIS und des Norfolk-QoL-DN werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 berichtet (mNIS+7: Tabelle 4-23; NIS: Tabelle 4-27; Norfolk-QoL-DN: Tabelle 4-56).</p> <p>d: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des Ernährungszustandes dar.</p> <p>e: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der Mobilität dar.</p> <p>f: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes dar.</p> <p>g: NT-proBNP – Werte &lt; 1 (GFC) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar. Troponin T und Troponin I – kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar.</p> <p>h: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des Invaliditätsgrades dar.</p> <p>i: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.</p> <p>EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); GFC, Geometrischer Änderungsfaktor (<i>Geometric Fold Change</i>); GFCR, Adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>); KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; mBMI, <i>modified Body Mass Index</i>; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND, <i>Polyneuropathy Disability</i>; R-ODS, <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>; RR, <i>Risk Ratio</i>; T10MWT, <i>Timed 10-Meter Walk Test</i></p>		

### Mortalität

In der Studie HELIOS-A wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst (siehe Tabelle 4-101).

### Morbidität

#### *Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik*

Das zentrale Behandlungsziel bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [8]. Dementsprechend wurde in der Studie HELIOS-A anhand der Endpunkte mNIS+7 und NIS untersucht, welchen Behandlungseffekt Vutrisiran auf die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik hat. Mit dem NIS werden sensomotorische Fähigkeiten und Empfindungsverlust, mit dem mNIS+7 darüber hinaus Reizweiterleitungsstörungen und autonome Dysfunktionen der Patienten erfasst. Dabei zeigt sich zu Monat 18 eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran sowohl für den mNIS+7-Gesamtwert (LS Mean Difference [95 %-KI]: -0,77 [-6,98; 5,44], p-Wert = 0,8076) als auch für den NIS-Gesamtwert (LS Mean Difference [95 %-KI]: 0,42 [-4,64; 5,47], p-Wert = 0,8708). Vergleichbare Behandlungsergebnisse wurden auch bei der Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums für diese Endpunkte erzielt (mNIS+7: p-Wert = 0,2931; NIS: p-Wert = 0,1133). Die Stabilisierung der polyneuropathischen Symptome und damit ein Verhindern der Krankheitsprogression durch die Behandlung mit Vutrisiran zeigt sich in der geringen mittleren Veränderung im mNIS+7- und NIS-Gesamtwert sowie den Einzeldomänen im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-27).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurde unter Placebo eine deutliche Verschlechterung der polyneuropathischen Symptome im Vergleich zu einer Stabilisierung oder Verbesserung bei mit Vutrisiran behandelten Patienten beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 ist sowohl für den mNIS+7-Gesamtwert (LS Mean Difference [95 %-KI]: -28,55 [-34,00; -23,10], p-Wert =  $6,505 \times 10^{-20}$ ) als auch den NIS-Gesamtwert (LS Mean Difference [95 %-KI]: -22,75 [-27,74; -17,76], p-Wert =  $3,742 \times 10^{-16}$ ) sowie für die binäre Analyse der Verbesserung des mNIS+7-Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline (p-Wert =  $7,530 \times 10^{-11}$ ) statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran [4].

#### *Veränderung des Ernährungszustandes*

Der mBMI spiegelt gastrointestinale Symptome der hATTR-Amyloidose wie die Malabsorption sowie eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems wider [25-27] und wird zur Erfassung der Krankheitsschwere sowie zur Bewertung des Fortschreitens der Erkrankung bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose empfohlen [8, 13]. Dabei ist der Abfall des mBMI, also eine Verschlechterung des Ernährungszustandes, stark mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert und prognostisch ungünstig [15, 25], wohingegen eine Zunahme des mBMI mit einer Verbesserung der neurologischen Funktion und der Lebensqualität der Patienten verbunden ist [25, 26]. Im 18-monatigen Behandlungszeitraum zeigt sich insgesamt eine Stabilisierung oder Verbesserung des Ernährungszustandes anhand des mBMI von Baseline bis Monat 18 für die Vutrisirangruppe, im Behandlungseffekt ergibt sich dabei im

Vergleich zu Patisiran kein statistisch signifikanter Unterschied (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 12,6 [-23,1; 48,4], p-Wert = 0,4860).

Dahingegen wurde bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO eine deutliche Verschlechterung des Ernährungszustandes unter Placebo beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran auf den mBMI ist im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 statistisch signifikant (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 140,7 [108,4; 172,9], p-Wert =  $4,159 \times 10^{-15}$ ) [4].

#### *Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit)*

Die Gehgeschwindigkeit gemessen anhand des T10MWT bildet die Mobilität eines Patienten ab [28]. Aufgrund des Fortschreitens der krankheitsbedingten Polyneuropathie und den damit einhergehenden Gehstörungen und Bewegungseinschränkungen sind Patienten mit einer hATTR-Amyloidose massiv in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Oftmals fällt es den betroffenen Patienten schwer, bereits kurze Strecken zur Selbstversorgung im Haushalt problemlos zu bewältigen [29], und es kommt zu wiederholten Stürzen [30]. Nach 18 Monaten zeigt sich eine Stabilisierung der Gehgeschwindigkeit bei Patienten unter Vutrisiran bzw. Patisiran im Vergleich zu Baseline, der Behandlungseffekt ist dabei miteinander vergleichbar (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,038 [-0,059; 0,135], p-Wert = 0,4408). Auch für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums wurde ein vergleichbarer Behandlungseffekt von Vutrisiran und Patisiran festgestellt (p = 0,1756).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO zeigt sich im Endpunkt T10MWT zu Monat 18 ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,239 [0,154; 0,325], p-Wert =  $1,207 \times 10^{-7}$ ), auch in der binären Analyse der Patienten mit einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (p-Wert =  $1,286 \times 10^{-7}$ ) [4].

#### *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes*

Die EQ-5D-VAS ist ein patientenberichtetes krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auch für diesen Endpunkt bestätigt sich der stabilisierende Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline. Es ergeben sich numerische Vorteile für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran, die Wirksamkeit ist aber auf Basis des p-Wertes vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 4,8 [-0,3; 9,9], p-Wert = 0,0667). Auch bei der binären Auswertung der EQ-5D-VAS wurde der positive Effekt für Patienten der Vutrisirangruppe beobachtet, in der 22,1 % eine Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zeigten, während eine Verbesserung für 9,5 % der Patienten in der Patisirangruppe berichtet wurde (p-Wert = 0,0735).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurde unter Placebo hingegen eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu einer Stabilisierung

bei mit Vutrisiran behandelten Patienten im Vergleich zu Baseline beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 ist statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (LS Mean Difference [95 %-KI]: 13,7 [8,7; 18,7], p-Wert =  $2,214 \times 10^{-7}$ ) [4].

#### *Veränderung der Mobilität*

Die Schwere der Polyneuropathie sowie ihre Auswirkungen auf die Mobilität der Patienten kann anhand der FAP-Stadien bzw. des PND-Wertes klassifiziert werden [8, 13, 15, 21, 31]. Wird ein Patient im Verlauf der Behandlung von zusätzlichen Hilfsmitteln (Gehhilfen oder Rollstuhl) abhängig, bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung, einhergehend mit massiven Einschränkungen der Mobilität und somit einem Wechsel in höhere FAP-Stadien oder zu einem höheren PND-Wert. Ein solcher Wechsel ist auch Ausdruck dafür, wie eingeschränkt die Erkrankten in ihrer Autonomie und ihrem alltäglichen Leben sind. Zu Monat 18 wurde eine Stabilisierung oder Verbesserung des FAP-Stadiums für 86,9 % Patienten unter Vutrisiran bzw. 88,1 % Patienten unter Patisiran beobachtet (siehe Tabelle 4-42), in Bezug auf den PND-Wert war dies für 77,9 % Patienten in der Vutrisirangruppe und 73,8 % Patienten in der Patisirangruppe der Fall (siehe Tabelle 4-43). Bei der binären Analyse hinsichtlich einer Verbesserung zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran für das FAP-Stadium (RR [95 %-KI]: 1,686 [0,207; 13,702], p-Wert = 0,6216) bzw. den PND-Wert (RR [95 %-KI]: 3,183 [0,610; 16,610], p-Wert = 0,1386).

#### *Veränderung der kardialen Symptomatik*

Auch wenn Patienten vorwiegend eine Polyneuropathie oder Kardiomyopathie entwickeln können, weisen die meisten Patienten im Laufe ihres Lebens beide Manifestationen und damit einen gemischten Phänotyp auf [8, 13, 32]. Die Beurteilung der kardialen Manifestation erfolgt unter anderem mittels der kardialen Biomarker NT-proBNP, Troponin T und Troponin I und hat einen hohen Stellenwert in der Überwachung des Fortschreitens der Erkrankung, da die Kardiomyopathie eine der Haupttodesursachen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose ist [20]. Insgesamt zeigte sich nach 18 Monaten eine Stabilisierung der kardialen Symptomatik bei Patienten unter Vutrisiran bzw. Patisiran anhand des NT-proBNP und Troponin T im Vergleich zu Baseline, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (NT-proBNP: p-Wert = 0,5873; Troponin T: p-Wert = 0,8288). Für den Endpunkt Troponin I wurde ebenfalls eine Stabilisierung im Vergleich zu Baseline unter Vutrisiran beobachtet, während die Serumkonzentration unter Patisiran zunahm. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vutrisiran (LS Mean Difference [95 %-KI]: -23,480 [-42,413; -4,547], p-Wert = 0,0151). Aufgrund des Hedges' g von -0,402 (95 %-KI: -0,779; -0,026) wird der Behandlungseffekt von Vutrisiran auf Troponin I im Ausmaß als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen eingeordnet.

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO in Bezug auf die kardiale Symptomatik anhand des NT-proBNP ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran zu Monat 18 (GFCR [95 %-KI]: 0,480 [0,383; 0,600], p-Wert =  $9,606 \times 10^{-10}$ ) [4].

### *Veränderung des Invaliditätsgrades*

Durch die krankheitsbedingte, multisystemische Symptomatik der hATTR-Amyloidose erleben die betroffenen Patienten oftmals massive Einschränkungen in ihren alltäglichen Aktivitäten. Mittels des patientenberichteten R-ODS werden krankheitsbedingte alltägliche Einschränkungen und damit der krankheitsbedingte Invaliditätsgrad erhoben [18, 33-36]. Wie auch für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D-VAS bestätigt sich für den R-ODS der stabilisierende Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit einer vergleichbaren Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran zu Monat 18 (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,2 [-1,7; 2,2], p-Wert = 0,8094).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO in Bezug auf den Invaliditätsgrad zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran zu Monat 18 (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 8,4 [6,5; 10,4], p-Wert =  $3,541 \times 10^{-15}$ ) [4].

### *Hospitalisierungen*

Insgesamt wurde während des 18-monatigen Behandlungszeitraums eine niedrigere Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache in der Vutrisirangruppe im Vergleich zu Patisiran berichtet (RR [95 %-KI]: 0,628 [0,390; 1,011], p-Wert = 0,0776). Die Patienten in der Studie HELIOS-A weisen teilweise auch eine kardiale Beteiligung der hATTR-Amyloidose auf, und auch die Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ist unter Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran geringer (RR [95 %-KI]: 0,620 [0,220; 1,745], p-Wert = 0,3528).

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Mit Hilfe des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens berichten die Patienten den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden anhand von Fragen zur Symptomatik und zu Alltagsaktivitäten [23, 24, 37-40]. Eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war sowohl unter Vutrisiran als auch unter Patisiran im Vergleich zu Baseline zu beobachten, der Behandlungseffekt in Bezug auf den Norfolk-QoL-DN zu Monat 18 ist vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -2,7 [-9,2; 3,7], p-Wert = 0,4012). Auch in den Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN zeigte sich dieser stabilisierende Effekt von Vutrisiran auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, und auch hier ist die Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen jeweils vergleichbar (siehe Tabelle 4-56). In der binären Analyse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes wird ebenfalls eine vergleichbare Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung von Baseline zu Monat 18 unter Vutrisiran und Patisiran berichtet (p-Wert = 0,4902).

Dahingegen wurde bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO nach 18 Monaten eine deutliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Placebo im Vergleich zu Baseline beobachtet. Für den Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -21,0 [-27,1; -14,9], p-Wert =  $1,844 \times 10^{-10}$ ), auch in Bezug auf die Einzeldomänen

des Norfolk-QoL-DN und die binäre Analyse von Patienten mit einer verbesserten Lebensqualität (p-Wert =  $9,368 \times 10^{-11}$ ) [4].

#### Zwischenfazit zur Wirksamkeit von Vutrisiran

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-A zum Vergleich des Behandlungseffekts von Vutrisiran und Patisiran auf patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verdeutlichen die hohe Wirksamkeit von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie [41]. Dabei zeigt sich für Vutrisiran ein mit Patisiran mindestens vergleichbarer Behandlungserfolg, im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO ergeben sich ausnahmslos statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Vutrisiran. Für die Veränderung der kardialen Symptomatik wird darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf den Endpunkt Troponin I festgestellt, der einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vutrisiran entspricht.

#### **Sicherheit**

Die nachfolgende Tabelle 4-101 und die Tabelle 4-102 fassen die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Vutrisiran und Patisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimension Sicherheit zusammen.

Tabelle 4-101: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
<b>Gesamtraten UE</b>		
UE jeglichen Schweregrades	0,999 [0,946; 1,056]	0,9773
Nicht-schwere UE	1,016 [0,942; 1,095]	0,6867
Schwere UE	0,409 [0,232; 0,719]	0,0019
SUE	0,612 [0,387; 0,968]	0,0360
Todesfälle	In der Vutrisirangruppe wurden 2 (1,6 %) und in der Patisirangruppe 3 (7,1 %) Todesfälle <sup>b</sup> berichtet.	
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,344 [0,072; 1,641]	0,1807
<b>SOC und PT</b>		
UE jeglichen Schweregrades		
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,230 [0,068; 0,774]	0,0176
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,103 [0,030; 0,357]	0,0003
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,017 [0,001; 0,278]	0,0044



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

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Schwere UE		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,246 [0,082; 0,733]	0,0119
SUE		
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,387 [0,160; 0,939]	0,0358
PT: Zellulitis an der Infusionsstelle	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.</p> <p>b: Darstellung unabhängig vom Zeitpunkt des tödlichen Ereignisses, d. h. es sind auch Ereignisse dargestellt, die später als 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-102: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche <sup>b</sup>		
Jeglichen Schweregrades	0,344 [0,117; 1,010]	0,0521
Nicht-schwere Ereignisse	0,344 [0,117; 1,010]	0,0521
Herzinsuffizienz – enger Umfang		
Jeglichen Schweregrades	0,301 [0,116; 0,780]	0,0135
Nicht-schwere Ereignisse	0,275 [0,078; 0,978]	0,0461
Schwere Ereignisse	0,459 [0,107; 1,967]	0,2943
Schwerwiegende Ereignisse	0,275 [0,078; 0,978]	0,0461

Studie <b>HELIOS-A</b>	<b>Behandlungseffekt<sup>a</sup></b> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
<b>Torsade de Pointes/QT-Verlängerung</b>		
Jeglichen Schweregrades	2,410 [0,571; 10,166]	0,2311
Nicht-schwere Ereignisse	2,066 [0,482; 8,853]	0,3286
Schwere Ereignisse	1,748 [0,086; 35,691]	0,7167
Schwerwiegende Ereignisse	3,146 [0,173; 57,241]	0,4387
<b>Akutes Nierenversagen</b>		
Jeglichen Schweregrades	0,861 [0,173; 4,271]	0,8543
Nicht-schwere Ereignisse	1,377 [0,158; 11,977]	0,7719
Schwere Ereignisse	0,344 [0,022; 5,383]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774
<b>Maligne oder unspezifizierte Tumoren<sup>b</sup></b>		
Jeglichen Schweregrades	3,846 [0,217; 68,106]	0,3584
Nicht-schwere Ereignisse	3,846 [0,217; 68,106]	0,3584
Schwerwiegende Ereignisse	1,748 [0,086; 35,691]	0,7167
<b>Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten<sup>b</sup></b>		
Jeglichen Schweregrades	5,943 [0,350; 100,804]	0,2172
Nicht-schwere Ereignisse	5,943 [0,350; 100,804]	0,2172
<b>Herzrhythmusstörungen</b>		
Jeglichen Schweregrades	3,443 [1,108; 10,698]	0,0326
Nicht-schwere Ereignisse	4,820 [1,199; 19,370]	0,0267
Schwere Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774
Schwerwiegende Ereignisse	2,066 [0,256; 16,663]	0,4959
<b>UE im Zusammenhang mit COVID-19 – benutzerdefinierte Abfrage</b>		
Jeglichen Schweregrades	1,377 [0,304; 6,229]	0,6778
Nicht-schwere Ereignisse	2,410 [0,305; 19,016]	0,4040
Schwere Ereignisse	0,344 [0,022; 5,383]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt <sup>a</sup> Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen		
Jeglichen Schweregrades	0,489 [0,306; 0,783]	0,0029
Nicht-schwere Ereignisse	0,489 [0,306; 0,783]	0,0029
Schwere Ereignisse	0,117 [0,005; 2,807]	0,1854
Schwerwiegende Ereignisse	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.</p> <p>b: Schwere und/oder schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet.</p> <p>COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>); KI, Konfidenzintervall; RR, <i>Risk Ratio</i>; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>		

### Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unter Vutrisiran und Patisiran traten in der Studie HELIOS-A vergleichbar viele UE jeglichen Schweregrades bzw. nicht-schwere UE auf, und dementsprechend ist auch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,9773 bzw. 0,6867). Dagegen wurden schwere UE unter Vutrisiran für nur 15,6 % der Patienten berichtet, während der Anteil unter Patisiran mit 38,1 % der Patienten deutlich höher lag. Aus diesem Unterschied ergibt sich für das Auftreten schwerer UE ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI: 0,409 [0,232; 0,719], p-Wert = 0,0019). Diese für den Patienten bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen begründet gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vutrisiran.

Auch für SUE werden mit 26,2 % der Patienten in der Vutrisirangruppe und 42,9 % der Patienten in der Patisirangruppe statistisch signifikante Unterschiede beobachtet (RR [95 %-KI]: 0,612 [0,387; 0,968], p-Wert = 0,0360). Aufgrund dieser relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen lässt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen für Vutrisiran ableiten.

Insgesamt wurden in der randomisiert kontrollierten Studienphase bis Monat 18 fünf Todesfälle in der Studie HELIOS-A berichtet – in der Vutrisirangruppe verstarben 2 (1,6 %) Patienten, unter Patisiran waren dies 3 (7,1 %) Patienten. Für keinen der Todesfälle wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt, und die Todesursache ist bei allen Patienten auf die Grunderkrankung oder andere Faktoren zurückzuführen [4, 41].

Die Abbruchrate aufgrund von UE war in beiden Behandlungsgruppen mit 2,5 % unter Vutrisiran bzw. 7,1 % unter Patisiran gering, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,1807). Für keines dieser Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt [4, 41].

### Spezifische Ereignisse differenziert nach SOC und PT

Allgemein stimmte die Mehrheit aller UE mit solchen Ereignissen überein, die üblicher Weise bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose beobachtet werden [4, 41].

Bei der Analyse der spezifischen UE jeglichen Schweregrades ergeben sich statistisch relevante Unterschiede ausschließlich zugunsten von Vutrisiran: SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (RR [95 %-KI]: 0,230 [0,068; 0,774], p-Wert = 0,0176), SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (RR [95 %-KI]: 0,103 [0,030; 0,357], p-Wert = 0,0003) bzw. PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (RR [95 %-KI]: 0,017 [0,001; 0,278], p-Wert = 0,0044).

Auch für spezifische schwere UE und SUE zeigen sich ausschließlich Vorteile auf Ebene der SOC und PT. Konkret besteht für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowohl auf Ebene der schweren UE (RR [95 %-KI]: 0,246 [0,082; 0,733], p-Wert = 0,0119) als auch der SUE (RR [95 %-KI]: 0,387 [0,160; 0,939], p-Wert = 0,0358) ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran. Außerdem wird ein statistisch signifikanter Vorteil auf Ebene der SUE zugunsten von Vutrisiran für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, den PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ und den PT „Zellulitis an der Infusionsstelle“ festgestellt (jeweils RR [95 %-KI]: 0,050 [0,003; 0,947], p-Wert = 0,0459).

Aus diesen spezifischen UE lässt sich insgesamt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten, der den Zusatznutzen von Vutrisiran auf Ebene der Gesamtraten für schwere UE und SUE in seinem Ausmaß unterstreicht.

### Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Auf Ebene der Gesamtraten der UESI wurden überwiegend keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Vutrisiran und Patisiran beobachtet.

Patienten mit einer hATTR-Amyloidose haben häufig eine kardiale Beteiligung, sodass im Rahmen der UESI kardiale Ereignisse untersucht wurden. Für die SMQ „Herzinsuffizienz“ besteht für Ereignisse jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,301 [0,116; 0,780], p-Wert = 0,0135), und ein solcher Unterschied wird auch für nichtschwere und schwerwiegende Ereignisse innerhalb dieses UESI festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,275 [0,078; 0,978], p-Wert = 0,0461). Für die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ wurde kein Behandlungsunterschied beobachtet, in der Vutrisirangruppe gab es keine bestätigten Torsade de Pointes, und die meisten Ereignisse hatten eine milde oder moderate Ausprägung [4]. Für den HLG „Herzrhythmusstörungen“ ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Nachteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 3,443 [1,108; 10,698], p-Wert = 0,0326), allerdings waren die meisten Ereignisse von milder oder moderater Natur, für schwere und schwerwiegende Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,9774 bzw. 0,4959). Für die Mehrheit der Patienten mit einer Herzrhythmusstörung in der Vutrisirangruppe wurde darüber hinaus eine kardiale Amyloidose zu Baseline berichtet [42]. Die Art der kardialen Ereignisse inklusive der Herzrhythmusstörungen stimmt dabei mit der Grunderkrankung der Patienten überein [4], und die Ergebnisse in Bezug auf die Herzrhythmusstörungen können im Gesamtkontext der UE, der schweren UE,

der SUE und der UESI als Zufallsbefunde erklärt werden. Insgesamt ergibt sich daher aus den im Rahmen der UESI untersuchten kardialen Ereignisse weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Vutrisiran.

Im Gegensatz zur subkutanen Gabe von Vutrisiran erfolgt die Anwendung von Patisiran als intravenöse Infusion, die zeitintensiv ist und eine regelmäßige Prämedikation erfordert, um das Risiko von IRR zu minimieren [1, 43]. Im Rahmen einer *post-hoc* definierten Analyse zeigt sich für UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden bzw. der Prämedikation ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,489 [0,306; 0,783], p-Wert = 0,0029), auch auf Ebene der nicht-schweren (RR [95 %-KI]: 0,489 [0,306; 0,783], p-Wert = 0,0029) und schwerwiegenden Ereignisse (RR [95 %-KI]: 0,050 [0,003; 0,947], p-Wert = 0,0459). Im Gesamtkontext der Ergebnisse für die einzelnen Schweregrade und aufgrund der *post-hoc* definierten Analyse wird aus diesen Ergebnissen ein Zusatznutzen abgeleitet, der in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

### ***Nichtunterlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf den Serum-TTR-Spiegel***

Ein sekundäres Studienziel der Studie HELIOS-A war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels. Die zeitlich gemittelte prozentuale Reduktion der TTR-Talspiegel bis Monat 18 betrug 84,7 % unter Vutrisiran bzw. 80,6 % unter Patisiran [1, 42]. Ähnliche Ausmaße der TTR-Reduktion wurden in der Vutrisirangruppe unabhängig von Genotyp, vorheriger Medikation mit TTR-Stabilisatoren, Gewicht, Geschlecht, Alter oder Abstammung erzielt [1]. Dabei wurde im Vergleich zu dem *a priori* definierten Kriterium (siehe Anhang 4-E) auch der formale Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran erbracht: Die prozentuale Reduktion der Serum-TTR-Spiegel in der Vutrisirangruppe war bis Monat 18 der Reduktion im Patisiran-Referenzarm der Studie mit einem medianen Unterschied von 5,3 % (95 %-KI: 1,2 %; 9,3 %) nicht unterlegen [1, 42]. Die für Vutrisiran zum Einsatz kommende Kombination der Technologien ESC und GalNAc als ESC-GalNAc-Konjugat (siehe auch Modul 2) ermöglicht also ein vergleichbares Ausmaß der TTR-Reduktion trotz der sehr viel selteneren Applikation von Vutrisiran alle drei Monate im Vergleich zur dreiwöchigen Anwendung von Patisiran. Dabei kann Vutrisiran einfach subkutan und ohne die Notwendigkeit einer Prämedikation verabreicht werden, während die Gabe von Patisiran als intravenöse Infusion unter Anwendung einer Prämedikation mit Kortikosteroiden, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern erfolgen muss [1, 43].

### ***Gesamtschau zur Ableitung des Zusatznutzens von Vutrisiran (Amvuttra®)***

In der pivotalen Studie HELIOS-A konnte gezeigt werden, dass Vutrisiran hochwirksam bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist. Dies zeigt sich nicht nur in den prädefinierten Analysen zur Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf den Serum-TTR-Spiegel und den Vergleich mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO [41], sondern darüber hinaus auch in den für dieses Dossier *post-hoc* berechneten Analysen des direkten Wirksamkeitsvergleichs zwischen Vutrisiran und Patisiran. Hier konnte ausnahmslos für alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte ein mit der zVT Patisiran mindestens vergleichbarer Behandlungseffekt von Vutrisiran festgestellt werden. Für

die Veränderung der kardialen Symptomatik anhand des Endpunkts Troponin I zeigt sich darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil, der gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender Symptome darstellt und im Ausmaß einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Wirksamkeit von Vutrisiran gegenüber Patisiran begründet.

Darüber hinaus weist Vutrisiran ein gutes Sicherheitsprofil auf [41]. Gegenüber der zVT Patisiran wird hierbei auf Basis der schweren UE und SUE eine für den Patienten therapierelevante Verbesserung unter Vutrisiran erreicht, die sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene spezifischer Ereignisse besteht. Diese für den Patienten bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen begründet gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vutrisiran. Darüber hinaus konnte auf Basis einer *post-hoc* definierten Analyse gezeigt werden, dass im Vergleich zu Patisiran der Wegfall der Prämedikation unter Vutrisiran zu einer patientenrelevanten Vermeidung von UE und damit zu einem in seinem Ausmaß nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Vutrisiran führt.

Insgesamt stellt Vutrisiran (Amvuttra®) also eine hochwirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich durch eine Stabilisierung oder Verbesserung des Krankheitsbildes inklusive der polyneuropathischen Symptomatik sowie der Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline auszeichnet. Dabei zeigt Vutrisiran eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit mit Patisiran, dem bisher einzigen Wirkstoff, der zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie führt [23, 44]. Gleichzeitig werden für Vutrisiran dabei aber patientenrelevante Vorteile im Sicherheitsprofil gegenüber Patisiran beobachtet. Darüber hinaus erfolgt die Gabe von Vutrisiran über eine einfache subkutane Anwendung mit einem dreimonatigen Dosierungsintervall und einer fixen Dosis, und es fallen weder Prämedikationen noch ein aufwändiges Monitoring an [1]. Daher stellt Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich auch in der Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ausdrückt.

Bei der der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegenden pivotalen Studie HELIOS-A handelt es sich um eine qualitativ hochwertige RCT der bestmöglichen Evidenzstufe Ib, für die auf Studienebene insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial besteht. Darüber hinaus ergeben sich weder Einschränkungen bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, noch schränken die Subgruppenanalysen die Aussagen für die Gesamtpopulation ein. Daher wird die Aussagesicherheit der Studie HELIOS-A zusammenfassend als hoch bewertet, es besteht insgesamt ein Hinweis für die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Vutrisiran.

In der Gesamtschau der klinischen Evidenz auf Basis der Studie HELIOS-A ergibt sich für Vutrisiran (Amvuttra®) im Vergleich zur zVT Patisiran ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

#### 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 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

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

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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



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

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Surrogatendpunkte herangezogen wurden.

---

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

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

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

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

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Alnylam Netherlands B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Europäische Kommission (2022): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.9.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Amvuttra - Vutrisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 20.09.2022]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/dec\\_156772\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/dec_156772_de.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2021-B-374: Vutrisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie. VERTRAULICH.
4. Alnylam Pharmaceuticals (2022): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Report 2 – Month 18 Analysis for ALN-TTRSC02-002 (Vutrisiran) – Dated 10 January 2022. VERTRAULICH.
5. Alnylam Pharmaceuticals (2021): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Protocol ALN-TTRSC02-002 – Dated 19 February 2021. VERTRAULICH.
6. Alnylam Pharmaceuticals (2021): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Statistical Analysis Plan ALN-TTRSC02-002 – Dated 24 August 2021. VERTRAULICH.
7. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*; 10(12):1086-97.
8. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*; 3(5):369-83.
9. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. (2015): Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology*; 85(8):675-82.
10. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
11. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM (2001): Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*; 276(29):27207-13.

12. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. (2015): Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *Journal of Biological Chemistry*; 290(48):28932-43.
13. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8(1):31.
14. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong M-L, et al. (2016): “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*; 21(1):5-9.
15. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*; 47(8):625-38.
16. Gertz MA (2017): Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *American Journal of Managed Care*; 23(Suppl 7):S107-S12.
17. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. (2018): Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *Journal of Community Genetics*; 9(1):93-9.
18. Pruppers MHJ, Merckies ISJ, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T (2015): The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS<sup>®</sup>). *Journal of the Peripheral Nervous System*; 20(3):319-27.
19. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. (2018): Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurology and Therapy*; 7(2):349-64.
20. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin J-J, Vorgerd M, Van den Bergh PY, et al. (2013): Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of Neurology*; 260(12):3093-108.
21. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S14-26.
22. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. (2019): Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*; 26(1):3-9.
23. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. (2018): Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):11-21.
24. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. (2018): Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):22-31.
25. Suhr O, Danielsson Å, Holmgren G, Steen L (1994): Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *Journal of Internal Medicine*; 235(5):479-85.
26. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon BG (2014): Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurology and Therapy*; 3(2):101-12.
27. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB (2014): THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 9(1):61.

28. Verghese J, Wang C, Holtzer R (2011): Relationship of clinic-based gait speed measurement to limitations in community-based activities in older adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*; 92(5):844-6.
29. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M (2015): Walking Speed: The Functional Vital Sign. *Journal of Aging and Physical Activity*; 23(2):314-22.
30. Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. (2014): Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait & Posture*; 39(3):852-8.
31. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A (1980): Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner G, Costa P, de Freitas A (Hrsg.), *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica:88-98.
32. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-i, Merlini G, Saraiva MJM, et al. (2016): Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*; 23(4):209-13.
33. Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al. (2013): Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). *European Journal of Cancer*; 49(13):2910-8.
34. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol WL, Gorson KC, et al. (2015): Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS<sup>®</sup>). *Journal of the Peripheral Nervous System*; 20(3):296-305.
35. Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. (2017): Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. *Journal of the Neurological Sciences*; 372:223-7.
36. Regnault A, Denoncourt R, Strahs A, Marquis P, Cano S, Agarwal S (2017): Measurement Properties of the Rasch-built Overall Disability Scale in Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (Posterpräsentation auf 22. ISPOR 2017; 20.-24. Mai in Boston).
37. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. (2012): Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*; 79(8):785-92.
38. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB (2013): THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion*; 29(1):63-76.
39. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI (2008): German-Translated Norfolk Quality of Life (QOL-DN) Identifies the Same Factors as the English Version of the Tool and Discriminates Different Levels of Neuropathy Severity. *Journal of Diabetes Science and Technology*; 2(6):1075-86.
40. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. (2014): Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*; 19(2):104-14.
41. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2022): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*:1-9.

42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Assessment report: Amvuttra – International non-proprietary name: vutrisiran – Procedure No. EMEA/H/C/005852/0000. [Zugriff: 12.10.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf).
43. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. (2021): Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*; 20(1):49-59.
45. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al. (2014): Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *Journal of the Neurological Sciences*; 344(1-2):121-8.
46. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. (2019): Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *Journal of the Neurological Sciences*; 405:116424.
47. Turner-Stokes L, Thu A, Williams H, Casey R, Rose H, Siegert RJ (2014): The Neurological Impairment Scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation. *Disability and Rehabilitation*; 36(1):23-31.
48. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR (2017): Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve*; 55(3):323-32.
49. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. (2013): Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*; 310(24):2658-67.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumin. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf).
51. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ, 3rd, O'Brien PC, et al. (1991): The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*; 41(6):799-807.
52. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, Litchy WJ, Davies JL, Dyck PJB, et al. (2010): Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle & Nerve*; 42(2):157-64.
53. Peters DM, Fritz SL, Krotish DE (2013): Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy*; 36(1):24-30.
54. Baer G, Smith M (2001): The recovery of walking ability and subclassification of stroke. *Physiotherapy Research International*; 6(3):135-44.
55. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA (1999): Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*; 53(1):57-61.

56. Kilidireas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N, Mouselimi L, Dimopoulos MA (2006): Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. *Leukemia & Lymphoma*; 47(5):859-64.
57. Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM (1996): A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of Neurology*; 243(3):280-5.
58. van Loo MA, Moseley AM, Bosman JM, de Bie RA, Hassett L (2004): Test-re-test reliability of walking speed, step length and step width measurement after traumatic brain injury: a pilot study. *Brain Injury*; 18(10):1041-8.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. [Zugriff: 16.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf).
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Patisiran. [Zugriff: 08.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Patisiran-D-391.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf).
61. Palmer E (2015): 10-Meter Walk Test - Clinical Review 2015. [Zugriff: 12.01.2018]. URL: [https://www.ebscohost.com/assets-sample-content/10-Meter\\_Walk\\_Test\\_CR.pdf](https://www.ebscohost.com/assets-sample-content/10-Meter_Walk_Test_CR.pdf).
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinuitis mit Nasenpolypen). [Zugriff: 08.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6559/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-505\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6559/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_TrG.pdf).
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 13.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
64. Adams D, on behalf of the European Network for TTR-FAP (ATTReNET) (2016): Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S1–S2.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Inotersen. [Zugriff: 08.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotersen-D-381.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf).
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen. [Zugriff: 16.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf).

67. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virost P, et al. (2013): Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*; 106(10):528-40.
68. Ruberg FL, Berk JL (2012): Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*; 126(10):1286-300.
69. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. (2016): Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*; 68(10):1014-20.
70. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. (2018): A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*; 39(30):2799-806.
71. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T (2017): Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*; 12(4):e0173086.
72. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux J-F, et al. (2016): Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*; 23(3):194-202.
73. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. (2016): Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. *Leukemia*; 30(10):1979-86.
74. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M (2020): Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 16:109-23.
75. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. (2012): New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *Journal of Clinical Oncology*; 30(36):4541-9.
76. Slama M, Solomon S, Adams D, Coelho T, Damy T, Merlini G, et al. (2018): Analysis of NT-proBNP Baseline Levels in APOLLO as a Predictor of Survival in Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis (Posterpräsentation auf dem European Society of Cardiology Heart Failure 2018 Congress; 26-29. Mai 2018 in Wien).
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf).
78. Alnylam Pharmaceuticals (2019): HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) (NCT03759379). [Zugriff: 19.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759379>
79. Alnylam Pharmaceuticals (2019): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) (2018-002098-23). [Zugriff: 19.08.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002098-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002098-23)

80. CMIC Co Ltd. (2019): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) (JPRN-JapicCTI-194846). [Zugriff: 19.08.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194846>
81. Alnylam Pharmaceuticals (2018): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) (NCT03759379). [Zugriff: 19.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03759379>
82. Atkinson TM, Wagner J-S, Basch E (2017): Trustworthiness of Patient-Reported Outcomes in Unblinded Cancer Clinical Trials. *JAMA Oncology*; 3(6):738-9.
83. Mouillet G, Efficace F, Thiery-Vuillemin A, Charton E, Van Hemelrijck M, Sparano F, et al. (2020): Investigating the impact of open label design on patient-reported outcome results in prostate cancer randomized controlled trials. *Cancer Medicine*; 9(20):7363-74.
84. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Onpattro – International non-proprietary name: patisiran – Procedure No. EMEA/H/C/004699/0000. [Zugriff: 28.06.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf).



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

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

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

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

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

Tabelle 4-104 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.08.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Embase <1974 to 2022 August 18>	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp vutrisiran/	46
2	Vutrisiran*.mp.	47
3	Amvuttra.mp.	0
4	(ALN-TTRsc02 or ALNTTRsc02 or "ALN TTRsc02").mp.	6
5	(ALN-65492 or ALN65492 or "ALN 65492").mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	50
7	random*.tw.	1.822.231
8	placebo*.mp.	499.298
9	double-blind*.tw.	232.694
10	7 or 8 or 9	2.091.472
11	6 and 10	19

<sup>23</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-105 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA<sup>®</sup>) in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.08.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to August 18, 2022>	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Vutrisiran*.mp.	7
2	Amvuttra.mp.	0
3	(ALN-TTRsc02 or ALNTTRsc02 or "ALN TTRsc02").mp.	2
4	(ALN-65492 or ALN65492 or "ALN 65492").mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	8
6	randomized controlled trial.pt.	575.224
7	randomized.mp.	974.964
8	placebo.mp.	238.406
9	6 or 7 or 8	1.042.749
10	5 and 9	2

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-106 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Datum der Suche</b>	19.08.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Vutrisiran*	12
2	Amvuttra	0
3	ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02"	4
4	ALN-65492 OR ALN65492 OR "ALN 65492"	2
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	13
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4; Limit: In Trials	13

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

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

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

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

Tabelle 4-107 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in *clinicaltrials.gov*

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<i>clinicaltrials.gov</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	18.08.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	Vutrisiran OR Amvuttra OR ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02"
<b>Treffer</b>	3
Die Suche nach ALN-65492 und Varianten davon ergab keine Treffer.	

Tabelle 4-108 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) in dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<i>EU Clinical Trials Register</i> (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	18.08.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	Vutrisiran OR Amvuttra OR ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02"
<b>Treffer</b>	2
Die Suche nach ALN-65492 und Varianten davon ergab keine zusätzlichen Treffer.	

Tabelle 4-109 (Anhang): Suchstrategie für RCT für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (AMVUTTRA®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i> (WHO ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	18.08.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	Vutrisiran OR Amvuttra OR ALN-TTRsc02 OR ALNTTRsc02 OR "ALN TTRsc02"
<b>Treffer</b>	33 Treffer zu 5 Studien
Die Suche nach ALN-65492 und Varianten davon ergab keine zusätzlichen Treffer.	

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

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

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

Nicht zutreffend, es wurden keine Treffer über im Volltext gesichtete Dokumente ausgeschlossen.

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	NCT02797847	Alnylam Pharmaceuticals (2016). A Safety and Tolerability Study of an Investigational Drug, ALN-TTRSC02, in Healthy Subjects.	A1 (Studienpopulation)
2	NCT04153149	Alnylam Pharmaceuticals (2019). HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy.	A1 (Studienpopulation)
<i>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</i>			
3	2019-003153-28	Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (2019). HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy).	A1 (Studienpopulation)
<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)</i>			
4	JPRN-jRCT2031210402	Yamaji Hideomi (2021). HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy.	A1 (Studienpopulation)
5	NCT04153149	Alnylam Pharmaceuticals (2019). HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy.	A1 (Studienpopulation)
6	NCT02797847	Alnylam Pharmaceuticals (2016). A Safety and Tolerability Study of an Investigational Drug, ALN-TTRSC02, in Healthy Subjects.	A1 (Studienpopulation)

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.



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

Nicht zutreffend, da keine weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-110 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 4-110 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HELIOS-A

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine multizentrische, internationale, kontrollierte, offene Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden.</p> <p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose in Bezug auf den Effekt auf neurologische Einschränkungen</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran in Bezug auf die Lebensqualität, die Gehgeschwindigkeit, neurologische Einschränkungen, den Ernährungszustand und den Invaliditätsgrad</li> <li>Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf die Serum-TTR-Spiegel</li> </ul> <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung des Effekts von Vutrisiran auf die Manifestation einer kardialen Beteiligung der Amyloidose, auf weitere Erhebungen neurologischer Einschränkungen, auf die Lebensqualität, auf das Krankheitsstadium und die Ausübung alltäglicher Aktivitäten</li> <li>Charakterisierung der pharmakodynamischen Effekte von Vutrisiran und Patisiran auf den Serum-TTR-Spiegel und Vitamin A-Spiegel</li> <li>Charakterisierung des pharmakokinetisches Profils von Vutrisiran und Patisiran</li> <li>Bestimmung des Vorliegens von Antikörpern gegen Vutrisiran und Patisiran (<i>Anti-Drug Antibodies</i>)</li> </ul> <p><u>Sicherheitsziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vutrisiran in Patienten mit einer hATTR-Amyloidose</li> </ul> <p><u>Studienhypothesen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Überlegenheit von Vutrisiran gegenüber Placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nullhypothese für die meisten inferentiell ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>H<sub>0</sub>: Kein Unterschied zwischen Vutrisiran und Placebo (Studie APOLLO): Behandlungsunterschied (Vutrisiran – Placebo) = 0</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nullhypothese für die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels: <ul style="list-style-type: none"> <li>H<sub>0</sub>: Unterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran (Studie HELIOS-A): Medianer Behandlungsunterschied der prozentualen TTR-Reduktion (Vutrisiran – Patisiran) ≤ -10 %</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 3:1 auf Vutrisiran:Patisiran)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> Offene Studie</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 42 Tage Screening-Zeitraum vor Beginn der Studie, 18-monatige randomisiert kontrollierte Studienphase (Vutrisiran vs. Patisiran) mit einer sich anschließenden 18-monatigen Extensionsphase und einer Nachbeobachtung bis zu einem Jahr nach der letzten Gabe der Studienmedikation Vutrisiran</p> <p><b>Design:</b> Parallelgruppendesign</p> <p><b>Studienorganisation:</b> Multizentrisch, international</p> <p><b>Phase:</b> 3</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Wesentliche Protokolländerungen:</b></p> <p><u>Amendment 0.1 für Frankreich (25.01.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auflistung zusätzlicher Anforderungen für die Beendigung von Studien in Übereinstimmung mit der ICH E6 (R2)-Leitlinie, auf Anfrage der zuständigen Behörde in Frankreich (ANSM) vom 15.01.2019</li> </ul> <p><u>Amendment 0.2 für Japan (14.03.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sprachliche Anpassungen in Bezug auf Verhütungsmittel für Frauen und Männer an die lokalen Vorschriften in Japan, auf Anfrage von der zuständigen Behörde in Japan (PMDA) vom 07.03.2019</li> </ul> <p><u>Amendment 0.3 für Argentinien (19.06.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen eines Tests für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) während des Screenings, um einen HIV-Nachweis auszuschließen (Ausschlusskriterium Nr. 9) und Klarstellung, dass Schwangerschaftstests in Argentinien während der gesamten Studiendauer mindestens monatlich oder häufiger durchgeführt werden müssen, auf Anfrage der zuständigen Behörde in Argentinien (ANMAT) vom 07.06.2019</li> </ul> <p><u>Amendment 1 – global, Amendment 1 für Frankreich, Amendment 1.1 für Japan, Amendment 1.2 für Argentinien (10.10.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung der Verwendung von Vutrisiran in Fertigspritzen nach Abschluss der Wirksamkeitsbeurteilung der Patienten zu Monat 9</li> </ul> <p><u>Amendment 2 – global, Amendment 1.3 für Frankreich, Amendment 2.1 für Japan, Amendment 2.2 für Argentinien (06.05.2020 bzw. 05.05.2020 für Frankreich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übernahme der Änderungen in Bezug auf die <i>Urgent Safety Measures</i> (USM), die den Prüferärzten in einem „Dear Investigator Letter“ vom 31.03.2020 mitgeteilt wurden, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und gleichzeitig die Risiken für die Studienintegrität inmitten der COVID-19-Pandemie zu minimieren. Die Maßnahmen im Rahmen dieses USM wurden sofort umgesetzt, aber bis zur Genehmigung dieses Amendments durch lokale Behörden und Ethikkommissionen als Protokollabweichungen festgehalten.</li> <li>• Darüber hinaus wurde mit dem Amendment der sekundäre Endpunkt „Todesfälle und/oder Krankenhausaufenthalte aller Ursachen (über</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18 Monate)“ bei Patienten mit kardialer Beteiligung (außer <i>Amendment</i> 1.3 für Frankreich) gestrichen. Diese Änderung wurde aufgrund der Überprüfung der Baseline-Werte vorgenommen, die darauf hindeuteten, dass wahrscheinlich eine Minderheit der Patienten die vordefinierten Kriterien für die kardiale Subpopulation erfüllen, was den Wert dieser Analyse limitiert.</p> <p><u><i>Amendment</i> 2 für Frankreich (06.05.2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung des sekundären Endpunkts „Todesfälle und/oder Krankenhausaufenthalte aller Ursachen (über 18 Monate)“ bei Patienten mit kardialer Beteiligung, wie oben beschrieben</li> </ul> <p><u><i>Amendment</i> 3 – global, <i>Amendment</i> 3.1 für Japan, <i>Amendment</i> 3.2 für Argentinien (17.07.2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abmilderung möglicher Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf wichtige Wirksamkeitsbeurteilungen</li> <li>• Entfernung des zusammengesetzten sekundären Endpunkts „Todesfälle und/oder Krankenhausaufenthalte aller Ursachen in der Gesamtpopulation (über 18 Monate)“ im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO; die Adjudizierung der Gründe für Krankenhausaufenthalte wurde ebenfalls gestrichen.</li> <li>• Dieses <i>Amendment</i> umfasste auch die Analyse von Wirksamkeitsendpunkten zu Monat 18 als sekundäre Endpunkte in der statistischen Testhierarchie, um eine vollständigere Charakterisierung des Behandlungseffekts von Vutrisiran zu ermöglichen. Die folgenden Wirksamkeitsendpunkte wurden der Testhierarchie zu Monat 18 hinzugefügt: Veränderung der Parameter von Baseline im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO: mNIS+7, Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert, T10MWT, mBMI und R-ODS. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entfernung der Endpunkte Veränderung des mNIS+7 bzw. des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes von Baseline zu Monat 18 innerhalb der Vutrisirangruppe</li> </ul> </li> </ul> <p><u><i>Amendment</i> 4 – global, <i>Amendment</i> 4.1 für Japan, <i>Amendment</i> 4.2 für Argentinien (19.02.2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realisierung eines deskriptiven Vergleichs eines alternativen Dosierungsschemas von 50 mg Vutrisiran zweimal pro Jahr (q6m) mit der 25 mg-Dosierung viermal pro Jahr (q3m) in Hinblick auf Sicherheit, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Wirksamkeit. Um einen deskriptiven Vergleich zu ermöglichen, wurde das Protokoll um eine randomisierte Extensionsphase (anstelle der im ursprünglichen Protokoll vorgesehenen 18-monatigen Behandlungsverlängerung mit einem 25 mg q3m-Regime für alle Patienten) erweitert, bei der die Patienten im Verhältnis 1:1 entweder auf das 50 mg q6m-Regime oder das 25 mg q3m-Regime randomisiert wurden.</li> </ul> <p><b>Weiteres:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Während der Durchführung der Studie wurde eine globale Rücknahme des H2-Blockers Ranitidin initiiert. Die Studienzentren wurden darüber informiert und dazu angehalten, alternative H2-Blocker zu verschreiben. Da das Studienprotokoll ohnehin die Gabe eines zu Ranitidin äquivalenten H2-Blockers erlaubt hatte, war kein <i>Amendment</i> notwendig. Die Veränderungen hatten keine Implikationen für die Interpretation der Studienergebnisse.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Änderungen der geplanten Analysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der SAP wurde am 30.01.2019 finalisiert und zweimal vor dem <i>Database Lock</i> für die 9-Monatsdaten am 10.11.2020 geändert (<i>Amendment 1</i> vom 20.07.2020 und <i>Amendment 2</i> vom 15.10.2020). Der SAP wurde ein drittes Mal geändert vor dem <i>Database Lock</i> für die 18-Monatsdaten vom 26.08.2021 (<i>Amendment 3</i> vom 24.08.2021).</li> <li>• Der Zweck des <i>Amendment 3</i> des SAP war ein Angleich an Änderungen des Studienprotokolls (<i>Amendment 4</i> vom 19.02.2021), die im Wesentlichen die Bewertung der Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit des 50 mg q6M-Regimes im Vergleich zum 25 mg q3M-Regime der Extensionsphase betrafen.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlich oder weiblich im Alter von 18 Jahren (bzw. im Alter der gesetzlichen Volljährigkeit, je nachdem, welches Alter höher ist) bis 85 Jahren</li> <li>2. Diagnostizierte hATTR-Amyloidose mit nachgewiesener <i>TTR</i>-Mutation</li> <li>3. NIS von 5 bis einschließlich 130 (dieses Kriterium musste bei der Screening-Visite 2 erfüllt sein)</li> <li>4. PND-Wert von <math>\leq</math> IIIb (dieses Kriterium musste bei der Screening-Visite 2 erfüllt sein)</li> <li>5. <i>Karnofsky Performance Status</i> (KPS) von <math>\geq</math> 60 %</li> <li>6. Der Patient war bereit und in der Verfassung, die Anforderungen der Studie zu erfüllen und gab eine schriftliche Einverständniserklärung ab.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient hatte eine Lebertransplantation oder würde sich nach Ansicht des Prüfarztes wahrscheinlich während der 18-monatigen Behandlungsphase der Studie einer Lebertransplantation unterziehen.</li> <li>2. Der Patient hatte andere (Nicht-hATTR) -Formen einer Amyloidose oder zeigte klinische Anzeichen einer leptomeningealen Amyloidose.</li> <li>3. Der Patient hatte eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifizierung <math>&gt;</math> II.</li> <li>4. Für den Patienten lag einer der folgenden Laborbefunde vor: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST) über dem 1,5-fachen der oberen Grenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal, ULN</i>)</li> <li>○ Gesamtbilirubin <math>&gt;</math> ULN bzw. über <math>&gt;</math> 1,5 <math>\times</math> ULN bei Patienten mit Gilbert-Syndrom</li> <li>○ <i>International Normalized Ratio</i> (INR) <math>&gt;</math> 1,2 (Patienten unter gerinnungshemmender Therapie mit einem INR von <math>\leq</math> 3,5 werden zur Studie zugelassen)</li> </ul> </li> </ol> <p>Hinweis: Die Kriterien für die Laborparameter ALT, AST und Gesamtbilirubin mussten bei der Screening-Visite 1 und der Screening-Visite 2 erfüllt werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Thrombozytenzahl <math>&lt;</math> 50.000/<math>\mu</math>L</li> <li>6. Absolute Neutrophilenzahl <math>&lt;</math> 1500 Zellen/mm<sup>3</sup></li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>, eGFR) <math>\leq 30</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> vor (Anwendung der „<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>“-Formel)</p> <p>8. Vitamin B12-Spiegel unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs</p> <p>9. Bekannte HIV-Infektion oder Nachweis auf eine akute oder chronische Infektion mit dem Hepatitis C- oder Hepatitis-B-Virus</p> <p>10. Derzeitige oder zukünftige Teilnahme an einer anderen Studie mit zu prüfenden Medizinprodukten oder Prüfpräparaten, die während dieser Studie stattfinden soll, oder Anwendung eines zu prüfenden Medizinprodukts oder Prüfpräparats innerhalb der letzten 30 Tage (oder fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welche Zeitspanne größer ist) vor der ersten Dosierung in dieser Studie (Tag 1)</p> <p>11. Vorangegangene TTR-senkende Behandlung oder Teilnahme an einer Studie mit einer Gentherapie für die hATTR-Amyloidose</p> <p>12. Derzeitige Einnahme von Tafamidis, Doxycyclin oder Tauroursodeoxycholsäure. Falls zuvor einer dieser Wirkstoffe eingenommen wurde, musste vor Tag 1 der Studie eine 14-tägige Auswaschphase abgeschlossen worden sein.</p> <p>13. Derzeitige Einnahme von Diflunisal. Falls zuvor eine Einnahme von Diflunisal erfolgte, musste vor Tag 1 der Studie eine mindestens 3-tägige Auswaschphase stattgefunden haben.</p> <p>14. Andere bekannte Ursachen für sensomotorische oder autonome Neuropathien (z. B. Autoimmunkrankheit, monoklonale Gammopathie), bei denen der behandelnde Arzt davon ausgeht, dass sie maßgeblich zur Neuropathie beitragen</p> <p>15. Akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten drei Monate</p> <p>16. Unkontrollierte klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina pectoris</p> <p>17. Bekannter Typ-1-Diabetes</p> <p>18. Typ-2-Diabetes mellitus seit mindestens fünf Jahren</p> <p>19. Unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose</p> <p>20. Größere Operation innerhalb der letzten drei Monate oder geplante größere Operation während der Studie bis Monat 18</p> <p>21. Aktive Infektion, die eine systemische antivirale, antiparasitäre oder antimikrobielle Therapie erforderte, die nicht vor der ersten Dosierung der Studie (Tag 1) abgeschlossen werden konnte</p> <p>22. Maligne Tumorerkrankung in den letzten zwei Jahren (mit Ausnahme von Basal- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut oder einem <i>Carcinoma in situ</i> der Zervix, das erfolgreich behandelt wurde)</p> <p>23. Voraussichtliche Überlebenszeit von weniger als zwei Jahren nach Ansicht des Prüfarztes</p> <p>24. Anamnese multipler Arzneimittelallergien oder Anamnese einer allergischen Reaktion auf ein Oligonukleotid oder GalNAc oder eine vorherige schwere Reaktion auf ein liposomales Produkt oder einen Bestandteil von Patisiran (ALN-TTR02)</p> <p>25. Der Patient war nicht in der Lage, die für eine Patisiran-Anwendung erforderliche Prämedikation einzunehmen.</p> <p>26. Anamnese einer Unverträglichkeit gegenüber subkutanen Injektionen oder signifikante abdominale Vernarbungen, die möglicherweise die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verabreichung des Studienmedikaments oder die Bewertung der lokalen Verträglichkeit behindern könnten</p> <p>27. Vorliegen eines Zustandes (z. B. medizinische Bedenken), der nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für die Verabreichung der Studienmedikation ungeeignet gemacht oder die Einhaltung des Studienprotokolls bzw. die Sicherheit des Patienten und/oder die Teilnahme des Patienten bis zu Monat 18 der Studie beeinträchtigt hätte. Dazu gehörten erhebliche aktive und schlecht kontrollierte (instabile) kardiovaskuläre, neurologische, gastrointestinale, endokrine, renale oder psychiatrische Erkrankungen, die nicht im Zusammenhang mit einer hATTR-Amyloidose stehen und durch anomale Laborparameter oder die Krankengeschichte identifiziert wurden.</p> <p>28. Nicht willens, die Anforderungen an die Empfängnisverhütung während des Studienzeitraums zu erfüllen</p> <p>29. Weibliche Patientin war schwanger oder hat gestillt</p> <p>30. Nicht willens oder in der Lage, den Alkoholkonsum während der gesamten Studie einzuschränken. Der Alkoholkonsum von mehr als zwei Einheiten pro Tag wurde während der Studie ausgeschlossen (Einheit: 1 Glas Wein [ca. 125 mL], 1 Maß Spirituosen [ca. 1 Flüssigunze], ½ Pint Bier [ca. 284 mL]).</p> <p>31. Alkoholmissbrauch in den letzten zwölf Monaten vor Studienbeginn, nach Ansicht des Prüfarztes</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 57 Studienzentren in weltweit 22 Ländern</li> <li>• Länder, in denen <math>\geq 10</math> Patienten randomisiert wurden: USA, Frankreich, Bulgarien, Portugal, Australien</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Vutrisirangruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 mg Vutrisiran wird alle drei Monate (q3m) für 18 Monate (78 Wochen) subkutan injiziert.</li> </ul> <p><b>Patisirangruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patisiran mit einer Wirkstoffdosis von 300 µg/kg Körpergewicht wird alle drei Wochen (q3w) für 18 Monate (78 Wochen) intravenös verabreicht. Die empfohlene Maximaldosis für Patienten mit einem Körpergewicht <math>\geq 100</math> kg beträgt 30 mg.</li> <li>• Folgende Prämedikation sollte mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn verabreicht werden, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu senken: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)</li> <li>○ Orales Paracetamol (500 mg)</li> <li>○ Intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)</li> <li>○ Intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent)</li> </ul> </li> <li>• Die orale Anwendung von äquivalenten Arzneimitteln zur Prämedikation mit Kortikosteroiden, H1- und H2-Blockern ist erlaubt, muss aber in Gegenwart einer medizinischen Fachperson erfolgen.</li> <li>• Die Kortikosteroid-Dosis kann aus einem der folgenden beiden Gründe reduziert werden:</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Unverträglichkeit des Dosierungsregimes und nach Absprache mit dem klinischen Monitor.</li> <li>○ Wenn der Patient mindestens drei Infusionen von Patisiran mit dem derzeitigen Kortikosteroid-Dosierungsregime vertragen hat (also keine infusionsbedingten Reaktionen auftraten), wird eine Reduktion der Kortikosteroid-Prämedikation empfohlen.</li> <li>● Zusätzliche oder höhere Dosen von einem oder mehreren der Prämedikationsarzneimittel können angewendet werden, um bei Bedarf das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu senken.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Dargestellt werden die Zielkriterien der 18-monatigen randomisiert kontrollierten Studienphase (Vutrisiran vs. Patisiran).</p> <p><b>Zu beachten:</b> Für den Zulassungsantrag in der EU wurden seitens der Behörden die Veränderung des mNIS+7 von Baseline zu Monat 18 im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO als primärer Endpunkt und die 18-Monatsdaten allgemein als relevant für die Zulassung angesehen.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose in Bezug auf neurologische Einschränkungen, gemessen anhand der Veränderung des mNIS+7 von Baseline zu Monat 18 im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zwei unabhängige Erhebungen an verschiedenen Tagen jeweils zu Baseline, Monat 9 und Monat 18 mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tagen in Bezug auf die jeweiligen Zeitpunkte; Bildung des Mittelwertes aus dieser Mehrfachbeobachtung für jeden Zeitpunkt als Analysebasis</li> <li>○ Schulung und Zertifizierung des Studienpersonals, das den mNIS+7 erhebt, durch das <i>Neuropathy Laboratory</i> der Mayo Clinic, USA</li> <li>○ Keinen Zugang des Studienpersonals, das die Messung der Einzelkomponenten des mNIS+7 durchführte, zu vorherigen Untersuchungen</li> <li>○ Zentrale Qualitätssicherung des mNIS+7 durch zertifiziertes und qualifiziertes Studienpersonal des <i>Neuropathy Laboratory</i> der Mayo Clinic</li> <li>○ Kein Zugang zu der Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen durch das Zentrallabor der Mayo Clinic</li> <li>○ Kein Zugang bis zur primären Analyse zu Monat 9 für die Hauptvertreter der Abteilungen <i>Clinical Research/Clinical Operations</i> des Sponsors zu den Daten des mNIS+7 im elektronischen Datenerfassungssystem</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bestimmung der Wirksamkeit von Vutrisiran in Bezug auf die Lebensqualität, die Gehgeschwindigkeit, neurologische Einschränkungen, den Ernährungszustand und den Invaliditätsgrad, gemessen anhand der Veränderung folgender Parameter im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes von Baseline zu Monat 18</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhebung außerdem zu Monat 9</li> <li>▪ Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde vom Patienten selbst ohne Unterstützung ausgefüllt, um einen möglichen Einfluss des Studienpersonals auf die Interpretation und die Antworten auf die Fragen zu minimieren. Das Studienpersonal besprach lediglich die allgemeinen Anweisungen mit den Patienten und überprüfte die Fragebögen auf Vollständigkeit.</li> <li>▪ Kein Zugang bis zur primären Analyse zu Monat 9 für die Hauptvertreter der Abteilungen <i>Clinical Research/Clinical Operations</i> des Sponsors zu den Daten des Norfolk-QoL-DN im elektronischen Datenerfassungssystem</li> <li>○ Veränderung des T10MWT von Baseline zu Monat 18 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zwei unabhängige Erhebungen an verschiedenen Tagen jeweils zu Baseline, Monat 9 und Monat 18 (siehe weiter unten) mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden, jedoch nicht mehr als sieben Tagen in Bezug auf die jeweiligen Zeitpunkte; Bildung des Mittelwertes aus dieser Mehrfachbeobachtung für jeden Zeitpunkt als Analysebasis</li> <li>▪ Training des Studienpersonals in Bezug auf die Durchführung des T10MWT</li> </ul> </li> <li>○ Veränderung des mBMI von Baseline zu Monat 18 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhebung außerdem an Tag 85, Tag 169, Monat 9, Tag 337, Tag 421 und Tag 505</li> </ul> </li> <li>○ Veränderung des R-ODS von Baseline zu Monat 18 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhebung außerdem zu Monat 9</li> </ul> </li> <li>• Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf die Serum-TTR-Spiegel, gemessen anhand der prozentualen Reduktion des Serum-TTR-Spiegels im Vergleich zur Patisirangruppe der Studie HELIOS-A von Baseline bis Monat 18 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhebung zu Baseline, an Tag 1 vor der ersten Dosierung, Tag 22, Tag 43, Tag 85, Tag 169, Tag 253, Monat 9, Tag 337, Tag 421, Tag 505, Monat 18</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Effekts von Vutrisiran auf Manifestation einer kardialen Beteiligung der Amyloidose, auf weitere Erhebungen neurologischer Einschränkungen, auf die Lebensqualität, auf das Krankheitsstadium und auf die Ausübung alltäglicher Aktivitäten, gemessen anhand der Veränderung der folgenden Parameter von Baseline über den Verlauf der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serumspiegel der kardialen Marker NT-proBNP, Troponin I und Troponin T, echokardiographische Parameter, NYHA-Klassifizierung; Erhebung der kardialen Marker zu Screening/Baseline, Woche 12, Woche 24, Monat 9, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Monat 18</li> <li>○ NIS; Erhebung zu Baseline, Monat 9, Monat 18; siehe auch Anmerkungen zum primären Endpunkt</li> <li>○ EQ-5D-5L und EQ-VAS; Erhebung zu Baseline, Monat 9, Monat 18</li> <li>○ FAP-Stadium und PND-Wert; Erhebung zu Baseline, Monat 9, Monat 18</li> <li>○ KPS; Erhebung zu Baseline, Monat 9, Monat 18</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung kardialer Parameter der Technetium-Szintigraphie von Baseline zu Monat 18</li> <li>• Charakterisierung der pharmakodynamischen Effekte von Vutrisiran und Patisiran auf die Serum-TTR-Spiegel und den Vitamin A-Spiegel, gemessen anhand der prozentualen Reduktion dieser Parameter über den Verlauf der Studie</li> <li>• Charakterisierung des pharmakokinetisches Profils von Vutrisiran und Patisiran</li> <li>• Bestimmung der Häufigkeit und Titer von Antikörpern gegen Vutrisiran und Patisiran (<i>Anti-Drug Antibodies</i>)</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vutrisiran in Patienten mit einer hATTR-Amyloidose anhand der Häufigkeit von UE</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Streichung des sekundären Endpunkts „Todesfälle und/oder Krankenhausaufenthalte aller Ursachen (über 18 Monate)“ bei Patienten mit kardialer Beteiligung. Diese Änderung wurde aufgrund der Überprüfung der Baseline-Werte vorgenommen, die darauf hindeuteten, dass wahrscheinlich eine Minderheit der Patienten die vordefinierten Kriterien für die kardiale Subpopulation erfüllen, was den Wert dieser Analyse limitiert.</li> <li>• Entfernung des zusammengesetzten sekundären Endpunkts „Todesfälle und/oder Krankenhausaufenthalte aller Ursachen in der Gesamtpopulation (über 18 Monate)“ im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO; die Adjudizierung der Gründe für Krankenhausaufenthalte wurde ebenfalls gestrichen.</li> <li>• Analyse von Wirksamkeitsendpunkten zu Monat 18 als sekundäre Endpunkte in der statistischen Testhierarchie, um eine vollständigere Charakterisierung des Behandlungseffekts von Vutrisiran zu ermöglichen. Die folgenden Wirksamkeitsendpunkte wurden der Testhierarchie zu Monat 18 hinzugefügt: Veränderung des mNIS+7, Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes, T10MWT, mBMI und R-ODS von Baseline im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entfernung der Endpunkte Veränderung des mNIS+7 bzw. des Norfolk QoL-DN-Gesamtwertes von Baseline zu Monat 18 innerhalb der Vutrisirangruppe</li> </ul> </li> <li>• Explorativer Wirksamkeitsendpunkt NT-proBNP: Entfernung der Variablen Genotyp, Alter bei Krankheitsbeginn und NIS zu Baseline, um das statistische Modell an das Modell der Studie APOLLO anzupassen und einen numerischen Vergleich der Ergebnisse zu ermöglichen.</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollen ungefähr 160 Patienten in einem 3:1-Randomisierungsverhältnis auf die Vutrisiran- bzw. Patisirangruppe eingeschlossen werden.</p> <p>Die Fallzahlplanung war darauf ausgelegt, eine adäquate Charakterisierung des Langzeitsicherheitsprofils und der Wirksamkeit von Vutrisiran zu ermöglichen.</p> <p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt mNIS+7 und den sekundären Endpunkt Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert wird die Vutrisirangruppe mit der Placebogruppe aus der Studie APOLLO verglichen:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Veränderung des mNIS+7 (Mittelwert <math>\pm</math> SD) für die Placebogruppe der Studie APOLLO lag bei <math>15 \pm 17</math> Punkten von Baseline zu Monat 9. Unter Annahme einer durchschnittlichen Veränderung von 0 Punkten des mNIS+7 in der Vutrisirangruppe ermöglicht der Einschluss von etwa 160 Patienten eine über 90 %-ige Power, um die Überlegenheit von Vutrisiran gegenüber Placebo unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit einem Signifikanzlevel von <math>\alpha = 0,05</math> zu demonstrieren.</li> <li>Die Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes (Mittelwert <math>\pm</math> SD) für die Placebogruppe der Studie APOLLO lag bei <math>11,5 \pm 19,2</math> Punkten von Baseline zu Monat 9 Monat. Unter Annahme einer durchschnittlichen Veränderung von -4 Punkten des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes in der Vutrisirangruppe ermöglicht der Einschluss von etwa 160 Patienten eine über 90 %-ige Power, um die Überlegenheit von Vutrisiran gegenüber Placebo unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit einem Signifikanzlevel von <math>\alpha = 0,05</math> zu demonstrieren.</li> <li>Für die Sicherheitsendpunkte erlaubt der Einschluss von mehr als 100 Patienten in der Vutrisirangruppe eine angemessene Sicherheit, dass die wahre kumulative Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht größer als 3 % ist, wenn keine solchen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet werden.</li> <li>Um die Schwere einer kardialen Erkrankung auf die Studienpopulation der Studie APOLLO abzustimmen, sollen nicht mehr als 15 % der Patienten mit einem NT-proBNP-Wert von mehr als 3000 ng/L zu Baseline eingeschlossen werden.</li> </ul>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalysen geplant. Da die Studie zum Zeitpunkt der Analysen der 9-Monatsdaten und 18-Monatsdaten weitergeführt wird, war ein interimistischer <i>Database Lock</i> zu diesen Zeitpunkten vorgesehen ( <i>Database Lock</i> zum 10.11.2020 mit Studienbericht vom 23.03.2021 sowie <i>Database Lock</i> zum 26.08.2021 mit Studienbericht vom 10.01.2022).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis 3:1 auf Vutrisiran:Patisiran erfolgte als stratifizierte Blockrandomisierung mit einer Blocklänge von 8 und wurde verdeckt und zentral über ein <i>Interactive Response System (IRS)</i> vorgenommen. Dafür wurde, vor dem Screening des ersten Patienten, ein Randomisierungsplan von einem unabhängigen Statistiker erstellt. Die Stratifizierung basierte auf dem <i>TTR</i> -Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) sowie dem NIS-Wert zu Baseline ( $< 50$ vs. $\geq 50$ ).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Stratifizierung der Blockrandomisierung mit einer Blocklänge von 8 nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>TTR</i>-Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation)</li> <li>NIS-Wert zu Baseline (<math>&lt; 50</math> vs. <math>\geq 50</math>)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge ( <i>allocation concealment</i> ) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Übermittlung der Zuteilung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch IRS</li> </ul> <b>Verdeckte Zuteilung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodenimmanent durch IRS</li> </ul>
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?	<b>Durchführung der Zuteilung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen mittels IRS</li> </ul> <b>Aufnahme in die Studie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch den Prüfarzt</li> </ul>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studie HELIOS-A ist eine offene Studie. Die Datenintegrität sollte durch Maßnahmen und Strategien inklusive einer Zugriffsbeschränkung auf Daten gewährleistet werden mit dem Ziel, potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren. Diese Maßnahmen und Strategien wurden in einem Datenintegritätsplan beschrieben und betreffen die Bewertung der Wirksamkeit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Studienpersonal, das die Messung der Einzelkomponenten des mNIS+7 durchführte, hatte keinen Zugang zu vorherigen Untersuchungen.</li> <li>• Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde vom Patienten selbst ohne Unterstützung ausgefüllt, um einen möglichen Einfluss des Studienpersonals auf die Interpretation und die Antworten auf die Fragen zu minimieren. Das Studienpersonal besprach lediglich die allgemeinen Anweisungen mit den Patienten und überprüfte die Fragebögen auf Vollständigkeit.</li> <li>• Im Zentrallabor (Mayo Clinic) wurden die Ergebnisse des mNIS+7 durch zertifiziertes und qualifiziertes Studienpersonal Qualitätsgesichert, die keinen Zugang zu der Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen hatten.</li> <li>• Die Hauptvertreter der Abteilungen <i>Clinical Research/Clinical Operations</i> des Sponsors hatten bis zur primären Analyse zu Monat 9 keinen Zugang zu den Daten des mNIS+7 und des Norfolk-QoL-DN im elektronischen Datenerfassungssystem.</li> <li>• Das primäre Team der Abteilungen <i>Clinical Research/Clinical Operations</i> des Sponsors sowie die Studienzentren hatten bis zur primären Analyse zu Monat 9 keinen Zugang zu pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten oder zu Analysen basierend auf der tatsächlichen Behandlungsgruppe.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle anderen Daten (andere Wirksamkeitsdaten, andere pharmakodynamische Daten und Sicherheitsdaten), einschließlich der Behandlungszuweisung, blieben angesichts des offenen Studiendesigns und der unterschiedlichen Verabreichung der Studienmedikation uneingeschränkt zugänglich.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Eine Verblindung bestand aufgrund der Unterschiede zwischen den Interventionen nicht (Vutrisiran als subkutane Injektion vs. Patisiran als intravenöse Infusion mit Prämedikation).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wesentliche Studienpopulationen:</b></p> <p><u>modified Intention-To-Treat-Population (mITT-Population):</u> Alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, auf die sie randomisiert wurden.</p> <p><u>Sicherheitspopulation:</u> Alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie erhalten haben.</p> <p><b>Allgemeine Bemerkung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als externe Kontrollgruppe für die Auswertung der Wirksamkeitsanalysen diente die Placebogruppe der Studie APOLLO, die Analysen wurden auf Ebene patientenindividueller Daten durchgeführt. Für den Vergleich mit der Patisirangruppe der Studie HELIOS-A wurden im Studienbericht nur deskriptive Analysen dargestellt.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Auswertungen des primären Endpunkts:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Analyse der 18-Monatsdaten des mNIS+7 basiert auf einem MMRM-Modell, dargestellt werden dabei sowohl die 9- als auch die 18-Monatszeitpunkte. Dabei werden fehlende Werte als <i>Missing-at-Random</i> (MAR) angenommen. Das MMRM-Modell (unstrukturierte Kovarianzmatrix) enthält den Baselinewert als Kovariate, die Behandlung, die Visite (Monat 9, Monat 18), den Genotyp und das Alter bei Krankheitsbeginn als Faktoren sowie den Interaktionsterm <i>Behandlung × Visite</i>. Für Nicht-NIS-basierte Endpunkte wurde zusätzlich der NIS zu Baseline (&lt; 50 vs. ≥ 50) als Kovariate aufgenommen.</li> <li>Als binäre Analyse des mNIS+7 wird eine Responderanalyse für eine Änderung von &lt; 0 von Baseline zu Monat 9 und Monat 18 durchgeführt. Dazu wird das OR basierend auf einem CMH-Test verwendet, der nach dem Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) stratifiziert wird. Patienten, deren fehlenden Werten für die Änderung von Baseline aufgrund von COVID-19 werden von der Analyse ausgeschlossen, alle anderen Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Auswertungen sekundärer Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert: Analyse basierend auf MMRM-Modell und unter Berücksichtigung der Fragen zum Einfluss der COVID-19-Pandemie; siehe primärer Endpunkt für Details zu den statistischen Modellen</li> <li>Binäre Analyse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes: siehe primärer Endpunkt für Details</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• T10MWT, mBMI, R-ODS: Analyse basierend auf MMRM-Modell; siehe primärer Endpunkt für Details zu den statistischen Modellen</li> <li>• Binäre Analyse des T10MWT für eine Änderung von &gt; 0 von Baseline zu Monat 9 und Monat 18; siehe primärer Endpunkt für Details zu statistischem Modell</li> <li>• Reduktion des Serum-TTR-Spiegels: Analyse basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer, stratifiziert nach einer vorherigen Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren (ja vs. nein); Nachweis der Nichtunterlegenheit, wenn das untere 95 %-KI für den medianen Behandlungsunterschied der prozentualen TTR-Reduktion (Vutrisiran – Patisiran) &gt; -10 % ist</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalysen für die Endpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter (≥ 65; &lt; 65 Jahre)</li> <li>○ Geschlecht (männlich; weiblich)</li> <li>○ Abstammung (weiß; andere Abstammung)</li> <li>○ Region (Nordamerika; Westeuropa; Rest der Welt)</li> <li>○ NIS (&lt; 50; ≥ 50)</li> <li>○ Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren (ja; nein)</li> <li>○ Genotyp (V30M; Nicht-V30M)</li> <li>○ FAP-Stadium (1; ≥ 2)</li> <li>○ Kardiale Subpopulation (ja; nein)</li> </ul> </li> <li>• Subgruppenanalysen für die maximale und durchschnittliche prozentuale Reduktion der Serum-TTR-Spiegel: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter (≥ 65; &lt; 65 Jahre)</li> <li>○ Geschlecht (männlich; weiblich)</li> <li>○ Abstammung (weiß; andere Abstammung)</li> <li>○ Vorherige Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren (ja; nein)</li> <li>○ Genotyp (V30M; Nicht-V30M)</li> <li>○ Gewicht (&lt; 65 kg; ≥ 65 kg)</li> </ul> </li> <li>• Deskriptive Darstellung der folgenden Subgruppen für TEAE (UE und SUE) nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter (≥ 65; &lt; 65 Jahre)</li> <li>○ Geschlecht (männlich; weiblich)</li> <li>○ Abstammung (weiß; andere Abstammung)</li> <li>○ Region (Nordamerika; Westeuropa; Rest der Welt) [Gruppierung konnte angepasst werden, wenn weniger als 20 Patienten in eine Merkmalsausprägung eingeschlossen waren]</li> <li>○ Genotyp (V30M; Nicht-V30M)</li> <li>○ FAP-Stadium (1; ≥ 2)</li> <li>○ Gewicht (&lt; 65 kg; ≥ 65 kg)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) N = 164 Interventionsgruppe Vutrisiran: N = 122 Vergleichsgruppe Patisiran: N = 42 b) Alle randomisierten Patienten c) Alle randomisierten Patienten (mITT-Population)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Darstellung für die randomisiert kontrollierte 18-monatige Studienphase der Studie HELIOS-A:</b></p> <p><u>Vutrisirangruppe (N = 122):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysepopulationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mITT-Population: n = 122</li> <li>○ Sicherheitspopulation: n = 122</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit einem vorzeitigen Therapieabbruch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ n = 5, aus den folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unerwünschtes Ereignis: 1</li> <li>▪ Tod: 2</li> <li>▪ Arztentscheidung: 1</li> <li>▪ Andere Gründe: 1</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Patienten mit einem vorzeitigen Studienabbruch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ n = 4, aus den folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tod: 2</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 1</li> <li>▪ <i>Lost to Follow-up</i>: 1</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Patisirangruppe (N = 42):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysepopulationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mITT-Population: n = 42</li> <li>○ Sicherheitspopulation: n = 42</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit einem vorzeitigen Therapieabbruch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ n = 4, aus den folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unerwünschtes Ereignis: 1</li> <li>▪ Tod: 3</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Patienten mit einem vorzeitigen Studienabbruch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ n = 4, aus den folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tod: 3</li> <li>▪ Arztentscheidung: 1</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Placebogruppe der Studie APOLLO (N = 77):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysepopulationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mITT-Population: n = 77</li> <li>○ Sicherheitspopulation: n = 77</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn (<i>First Patient / First Dose</i>): 14.02.2019</li> <li>• <i>Database Lock</i> für die 9-Monatsdaten: 10.11.2020</li> <li>• <i>Database Lock</i> für die 18-Monatsdaten: 26.08.2021</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie HELIOS-A ist noch laufend.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

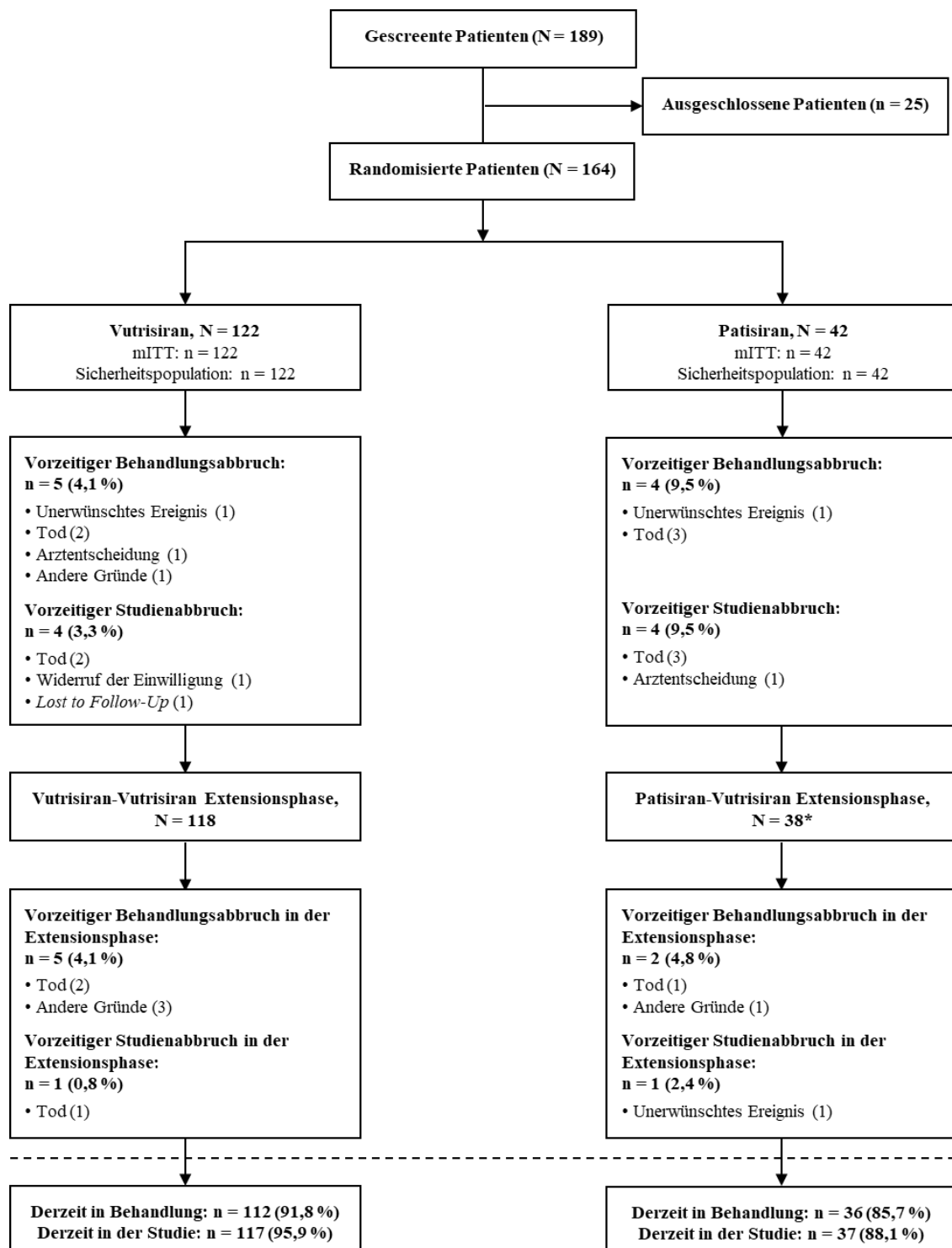


Abbildung 4-7: Darstellung des Patientenflusses der Studie HELIOS-A gemäß CONSORT

Datenschnitt vom 26.08.2021

\* Zum Zeitpunkt des Datenschnitts haben 33 Patienten in der Patisiran-Vutrisiran-Gruppe eine Behandlung in der Extensionsphase erhalten.

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

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie HELIOS-A

**Studie: HELIOS-A (ALN-TTRSC02-002)**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HELIOS-A: <i>HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Report 2 – Month 18 Analysis for ALN-TTRSC02-002 (Vutrisiran) – Dated 10 January 2022.</i>	CSR
Studienprotokoll HELIOS-A: <i>HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Protocol – ALN-TTRSC02-002 – Amendment 4 – Dated 19 February 2021.</i>	CSP
Statistischer Analyseplan HELIOS-A: <i>HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Statistical Analysis Plan – ALN-TTRSC02-002 – Amendment 2 – Dated 15 October 2020.</i>	SAP

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie.

1.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

Die Randomisierung mit einem Zuteilungsverhältnis 3:1 auf Vutrisiran:Patisiran erfolgte als stratifizierte Blockrandomisierung mit einer Blocklänge von 8 und wurde verdeckt und zentral über ein *Interactive Response System* (IRS) vorgenommen. Dafür wurde, vor dem Screening des ersten Patienten, ein Randomisierungsplan von einem unabhängigen Statistiker erstellt. Die Stratifizierung basierte auf dem *TTR*-Genotyp (V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation) sowie dem NIS-Wert zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50).

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

ja       unklar       nein

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

---

---

2.

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte verdeckt durch ein zentrales IRS.

---

**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:

---

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für das behandelnde Personal verblindet. Vutrisiran wird als subkutane Injektion verabreicht, Patisiran erfordert eine intravenöse Applikation mit entsprechender Prämedikation.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für das behandelnde Personal verblindet.  
In einem Datenintegritätsplan wurden Maßnahmen und Strategien inklusive einer Zugriffsbeschränkung auf Daten beschrieben, die das Ziel hatten, potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren (siehe Item 11a in Tabelle 4-110).

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte als Blockrandomisierung verdeckt durch ein zentrales IRS. Der Patientenfluss ist klar und nachvollziehbar dargestellt. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen wurde die Studie als offene Studie konzipiert. In einem Datenintegritätsplan wurden Maßnahmen und Strategien inklusive einer Zugriffsbeschränkung auf Daten beschrieben, die das Ziel hatten, potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert. Daher wird das Verzerrungspotenzial für HELIOS-A auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird nachfolgend außerdem auf Ebene der einzelnen Endpunkte diskutiert.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

Um potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren, wurden Maßnahmen und Strategien in einem Datenintegritätsplan beschrieben, die unter anderem auch die Bewertung von Wirksamkeitsendpunkten betreffen. So hatte das Studienpersonal, das die Messung der Einzelkomponenten des mNIS+7 durchführte, keinen Zugang zu vorherigen Untersuchungen. Zudem wurden die Ergebnisse des mNIS+7 im Zentrallabor (Mayo Clinic) durch zertifiziertes und qualifiziertes Studienpersonal qualitätsgesichert, die keinen Zugang zu der Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen hatten.

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei den Komponenten des mNIS+7 um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Darüber hinaus greifen für den mNIS+7 die unter Punkt 1 beschriebenen Maßnahmen und Strategien des Datenintegritätsplans. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mNIS+7 daher als niedrig eingestuft.

---



**Endpunkt: Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

Um potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren, wurden Maßnahmen und Strategien in einem Datenintegritätsplan beschrieben, die unter anderem auch die Bewertung von Wirksamkeitsendpunkten betreffen. So hatte das Studienpersonal, das die Messung der Einzelkomponenten des mNIS+7 durchführte, keinen Zugang zu vorherigen Untersuchungen. Zudem wurden die Ergebnisse des mNIS+7 im Zentrallabor (Mayo Clinic) durch zertifiziertes und qualifiziertes Studienpersonal qualitätsgesichert, die keinen Zugang zu der Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen hatten. Dieser Datenintegritätsplan greift damit auch für die Domänen NIS-*Weakness* und NIS-*Reflexes*.

---

**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:

---

Der Endpunkt „Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei den Komponenten des NIS um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Darüber hinaus greifen für den NIS die unter Punkt 1 beschriebenen Maßnahmen und Strategien des Datenintegritätsplans. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NIS daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem mBMI um eine objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mBMI daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Veränderung der Mobilität gemessen anhand des T10MWT“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem T10MWT um eine objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt T10MWT daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei der EQ-5D-VAS um einen patientenberichteten Endpunkt, für den in den Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A vergleichbar hohe Rücklaufquoten berichtet wurden. In Bezug auf das offene Studiendesign zeigen Erfahrungen aus onkologischen klinischen Studien, dass das Wissen über die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte nicht maßgeblich beeinflusst [82, 83]. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-VAS daher als niedrig eingestuft.

---



**Endpunkt: Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Veränderung der Mobilität gemessen anhand des FAP-Stadiums und des PND-Wertes“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich hierbei um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung der Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte FAP-Stadium und PND-Wert daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentrationen des NT-proBNP, Troponin T und Troponin I****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

**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:

---

Der Endpunkt „Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration von NT-proBNP, Troponin T und Troponin I“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich hierbei um objektive Messgrößen, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung der Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte NT-proBNP, Troponin T und Troponin I daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem R-ODS um einen patientenberichteten Endpunkt, für den in den Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A vergleichbar hohe Rücklaufquoten berichtet wurden. In Bezug auf das offene Studiendesign zeigen Erfahrungen aus onkologischen klinischen Studien, dass das Wissen über die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte nicht maßgeblich beeinflusst [82, 83]. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt R-ODS daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Hospitalisierungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Hospitalisierungen“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als grundsätzlich gering einzuschätzen ist. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hospitalisierungen daher als niedrig eingestuft.

---



**Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

Um potenzielle und unbeabsichtigte Verzerrungen im Zusammenhang mit dem unverblindeten Studiendesign zu verhindern oder zu minimieren, wurden Maßnahmen und Strategien in einem Datenintegritätsplan beschrieben, die unter anderem auch die Bewertung von Wirksamkeitsempunkten betreffen. So wurde der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen vom Patienten selbst ohne Unterstützung ausgefüllt, um einen möglichen Einfluss des Studienpersonals auf die Interpretation und die Antworten auf die Fragen zu minimieren. Das Studienpersonal besprach lediglich die allgemeinen Anweisungen mit den Patienten und überprüfte die Fragebögen auf Vollständigkeit.

---

**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:

---

Der Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei dem Norfolk-QoL-DN um einen patientenberichteten Endpunkt, für den in den Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A vergleichbar hohe Rücklaufquoten berichtet wurden. In Bezug auf das offene Studiendesign zeigen Erfahrungen aus onkologischen klinischen Studien, dass das Wissen über die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte nicht maßgeblich beeinflusst [82, 83]. Darüber hinaus greifen für den Norfolk-QoL-DN aber die unter Punkt 1 beschriebenen Maßnahmen und Strategien des Datenintegritätsplans. Weiterhin konnte, basierend auf dem ähnlichen Wirkprinzip von Vutrisiran und Patisiran und den Erfahrungen aus der Phase 1-Studie für Vutrisiran, davon ausgegangen werden, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine wirksame und sichere Therapie erhalten. Daraus ergibt sich weder eine Verzerrung zugunsten noch zuungunsten von Vutrisiran, sodass der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial insgesamt als nicht relevant angesehen wird. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der mITT, welche sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Norfolk-QoL-DN daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad“ wurde nach klinischen Standards erhoben, die Einschätzung des Schweregrades erfolgte durch den Prüfarzt. Da der Prüfarzt nicht verblindet war, ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung dieser Daten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Schweregrad“ aufgrund der Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt bei einem offenen Studiendesign als potenziell hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine Messgröße, die anhand international anerkannter objektiver Kriterien erhoben wurde, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als gering einzuschätzen ist. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ wurde nach klinischen Standards erhoben. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine insgesamt objektive Messgröße, sodass das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung und Analyse der Daten trotz des offenen Studiendesigns als gering einzuschätzen ist. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene Studie. Aufgrund der Unterschiede in der Art der Administration der Therapie in den beiden Behandlungsgruppen war die Studie weder für die Patienten noch für Teile des Studienpersonals verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad“ wurde nach klinischen Standards erhoben, die Einschätzung des Schweregrades erfolgte durch den Prüfarzt. Da der Prüfarzt nicht verblindet war, ist das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung dieser Daten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, welche alle Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten, umfasst. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist daher entsprechend umgesetzt worden. Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, differenziert nach Schweregrad“ aufgrund der Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt bei einem offenen Studiendesign als potenziell hoch eingestuft.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---



2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

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

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

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

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

---

---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

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

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

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

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

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

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

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

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

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Subgruppenanalysen**

Eine Gesamtdarstellung aller durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie HELIOS-A findet sich im separaten Dokument 2022-10-13\_Modul4A\_Vutrisiran\_Anhang4-G.pdf.