

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 C

Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik	14
4.2.1 Fragestellung	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	15
4.2.3 Informationsbeschaffung	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	18
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	20
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	22
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	34
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	35
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	36
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	41
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	50
4.3.1.2.3 Relevante Populationen – RCT	50
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT	53
4.3.1.3.1.1 Morbidität: LDL-Apherese-Frequenz.....	54
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Änderung des LDL-C-Wertes	56
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	58
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse	60

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	65
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	66
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	66
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	66
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	67
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	73
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	73
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	74
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	75
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	75
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	75
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	76
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	77
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	77
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	77
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	77
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	78
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	79
4.7	Referenzliste.....	79
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	84
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	88
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	91
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	92
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	108

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des kausalen Zusammenhangs von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion	32
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen (Anteil der Patienten mit LMT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikoäquivalente) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-14: Darstellung der relevanten Studienpopulationen – RCT	51
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-16: Operationalisierung der LDL-Apherese-Frequenz	54
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „LDL-Apherese-Frequenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-18: Ergebnisse zur LDL-Apherese-Frequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-19: Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes	56
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56

Tabelle 4-21: Ergebnisse zur prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-22: Ergebnisse zur prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 18) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-23: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	58
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-25: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-26: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	60
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-29: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-30: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-32: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-34: Ergebnisse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	67
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	71
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	74

Tabelle 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	77
Tabelle 4-45: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	85
Tabelle 4-46: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE.....	86
Tabelle 4-47: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane ²⁶	86
Tabelle 4-48: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	89
Tabelle 4-49: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ESCAPE.....	109
Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	119

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die Senkung von LDL-C durch Statine (modifiziert nach [19])	27
Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die LDL-C-Senkung durch Statine, Ezetimib, Alirocumab und Evolocumab (modifiziert nach [19]).....	29
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY ESCAPE.....	49
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	55
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	58
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	60
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABCG8	<i>ATP-Binding Cassette Sub-Family G Member 8</i>
ADA	<i>Anti-Drug-Antikörper</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenverordnung
APOE	Apolipoprotein E
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FI	Fachinformation
GE	Gesamteffektschätzer
<i>gof</i>	<i>Gain of Function</i>
HDL-C	<i>High-Density Lipoprotein</i>
heFH	heterozygote FH
hoFH	homozygote FH
H'g	Hedges' g
HMG-CoA	<i>3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA</i>
HMGCR	HMG-CoA-Reduktase
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin

LDLR	LDL-Rezeptor
LMT	lipidmodifizierende Therapie
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
<i>lof</i>	<i>Loss of Function</i>
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LSM	<i>Least Square Mittelwerte</i>
LSMD	<i>Least Square Mittelwertdifferenzen</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MAR	<i>Missing-at-random</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMRM	<i>Mixed Effect Model with Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NAb	neutralisierender Antikörper
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
OLE	<i>Open-label Extension</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
QD	täglich
Q2W	alle zwei Wochen
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RP	Randomisierte Population
RR	<i>Risk Ratio</i>
SAM	Statinassoziierte Myopathie
SAP	<i>Statistical Analysis Plan</i>
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
SORT1	Sortilin 1
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TG	Triglyzeride
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
UEBI	UE von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>

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

Das vorliegende Dossier dient der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab (Praluent®).

Die **Intervention** Alirocumab ist ein subkutan applizierter monoklonaler Antikörper zur Senkung des LDL-C-Spiegels bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie.

Die **Patientenpopulation** im Teilanwendungsgebiet C umfasst Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** für das Teilanwendungsgebiet C lautet gemäß G-BA-Beratung „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)“.

Daraus ergibt sich folgende **Fragestellung**: Welchen Zusatznutzen hat Alirocumab begleitend zu einer Diät und einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese“ bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) im Rahmen von RCT?

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C konnte eine relevante Phase-III-Studie (RCT) identifiziert werden (ODYSSEY ESCAPE). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Da die Studie jedoch noch nicht abgeschlossen ist, stehen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Daten zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C zur Verfügung.

Die durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C herangezogen werden können.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion der Studien wurden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, Studientyp und Publikationstyp formuliert. Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Suche wurde nicht hinsichtlich der Studiendauer eingeschränkt.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien mit erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die mit Alirocumab gemäß Fachinformation behandelt wurden. In den Studien sollte mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) berichtet sein. Die Vergleichstherapie sollte ein anderer LDL-Apherese sein.

Die Einschlusskriterien sind ausführlich in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie ODYSSEY ESCAPE wurde ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Die Darstellung und Bewertung der Studie erfolgte entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (Anhang 4-E). Eine Bewertung der Verzerrungsaspekte konnte auf Basis der bisher vorliegenden Unterlagen nicht vorgenommen werden, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.

Die Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C herangezogen werden sollen, wurde in Abschnitt 4.3.1 in den entsprechenden Unterabschnitten beschrieben. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen jedoch noch keine Daten zu den Endpunkten vor, da die Studie ESCAPE noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist.

Dementsprechend konnte der Zusatznutzen von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C sowie dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit noch nicht bestimmt und beschrieben werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zur Studie ODYSSEY ESCAPE vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist. Dementsprechend können noch keine Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C getroffen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C können zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Angaben gemacht werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

Das vorliegende Modul 4C bezieht sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab (Praluent®) zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie begleitend zu einer Diät und einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung (mLMT) (**Patientenpopulation**) [1]. Gemäß G-BA Beratungsgespräch handelt es sich dabei um Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind [2].

Die **Intervention** Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper, der als Injektionslösung (Fertigpen oder Fertigspritze¹) alle zwei Wochen in einer Wirkstärke von 75 mg oder 150 mg² subkutan verabreicht wird. Gemäß Anwendungsgebiet **muss** Alirocumab begleitend zu einer Diät und bei Patienten, für die Statine in Frage kommen, zusätzlich zu einem Statin mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden [1]. Bei Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen

¹ In Deutschland wird Alirocumab lediglich als Injektionslösung in einem Fertigpen in den Verkehr gebracht.

² Aufgrund des Schweregrades der Erkrankung der Patienten im Teilanwendungsgebiet C ist davon auszugehen, dass die Patienten mit einer Dosis von 150 mg Alirocumab behandelt werden.

nicht in Frage kommt, kann Alirocumab als Monotherapie³ oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien verabreicht werden [1].

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** im Teilanwendungsgebiet C lautet gemäß G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)“ [2].

Zur Beurteilung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet C werden die **patientenrelevanten Endpunkte** Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien (**RCT**) untersucht.

Zusammenfassend leitet sich daraus folgende **Fragestellung** für Modul 4C ab:

Welchen Zusatznutzen hat Alirocumab begleitend zu einer Diät und einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese“ bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) im Rahmen von RCT?

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

³ Aufgrund des Schweregrades der Erkrankung der Patienten im Teilanwendungsgebiet C ist davon auszugehen, dass die Patienten nicht mit einer Monotherapie behandelt werden.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	1	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet C.
Intervention	2	Alirocumab (Wirkstärke 150 mg alle zwei Wochen, subkutan) begleitend zu einer Diät und einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung (mLMT).	Intervention nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die empfohlene Dosierung sowie Kombinationsbehandlung laut Fachinformation von Alirocumab [1]. Aufgrund des Schweregrades der Erkrankung der Patienten im Teilanwendungsgebiet C ist davon auszugehen, dass die Patienten mit einer Dosis von 150 mg Alirocumab behandelt werden.
Vergleichstherapie	3	LDL-Apherese (eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden).	Vergleichstherapie nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch vom 08. Mai 2014 (2014-B-011), die in der Beratung vom 15.04.2015 (2015-B-017) bestätigt wurde [2, 3].
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
Studientyp	5	Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT).	Studie ist keine RCT.	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.
Studiendauer	6	Die Studiendauer beträgt mindestens 3 Monate.	Studiendauer weniger als 3 Monate	Die Leitlinie der EMA sieht 3 bis 12 Monate abhängig von der Zielsetzung als ausreichend an [4]. Gemäß G-BA-Beratung (2014-B-011) ist die Studiendauer von 18 Wochen bezüglich der hier vorliegenden Zielsetzung (Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz) im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat [3].

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp	7	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar	Review, Abstract, Kongress-Poster	Die Kriterien des CONSORT Statements sind zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen

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 und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 14.10.2015 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Für die Suche wurden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittel Alirocumab als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde nicht vorgenommen, da die niedrigen Trefferzahlen keine weitere Einschränkung der Suche erforderten.

Eine Suche für RCT für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)

sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde eine Suche am 06.10.2015 nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe bezogen sich ausschließlich auf Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte auf Basis der unter Abschnitt 4.2.2 angegebenen Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion aufgelöst und ein Konsens gebildet.

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.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen konnte keine Abschätzung des Verzerrungspotenzials vorgenommen werden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ 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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien von Alirocumab wird ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese werden randomisierte kontrollierte Studien zu Grunde gelegt. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien wurden nicht zur Bewertung herangezogen.

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

⁵ 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.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

In den für die Nutzenbewertung relevanten RCT werden demographische und andere Charakteristika (Patientencharakteristika, Krankheitsgeschichte, Lipidparameter) erhoben. Im vorliegenden Dossier werden folgende Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt:

Patientencharakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- BMI

Krankheitsgeschichte

- Baseline LDL-C-Werte
- Kardiovaskuläre (CV) Vorerkrankung oder Risikofaktor
- Koronare Herzkrankheit (KHK) (wie Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris)
- KHK-Risikoäquivalente (wie ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- LDL-Apherese-Frequenz

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C werden Endpunkte bezüglich Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität liegen nicht vor.

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente zur Morbidität und Lebensqualität diskutiert.

Endpunkte zur Morbidität

Verringerung der Apherese-Frequenz

Die LDL-Apherese ist eine invasive Therapieform, die mit erheblichen physischen und psychischen Belastungen der Patienten verbunden ist. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Apherese sind Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotonie [5, 6]. Selten kann es zu einem Schock oder schweren allergischen Reaktionen kommen [5, 7]. Zudem ist die Apherese mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, da jede Behandlung mehrere Stunden dauert, in denen die Patienten liegen müssen. Da die Behandlung nur in speziellen Apherese-Zentren oder im Krankenhaus durchgeführt wird, besteht für viele Patienten auch ein logistischer Aufwand. Bei den meisten Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt werden, muss die Therapie wöchentlich durchgeführt werden [8]. Dies erfordert jedes Mal einen - üblicherweise beidseitigen - venösen Zugang zu den peripheren Armvenen. Diese Punktion der Armvenen ist gelegentlich mit Schwierigkeiten verbunden [6]. Insgesamt stellt die LDL-Apherese eine physische und psychische Belastung der Patienten dar. Zudem bestehen für die Patienten Einschränkungen in der Gestaltung ihres Alltags, z.B. hinsichtlich der Berufsausübung.

Die Behandlung mit Alirocumab ist hingegen eine Therapieform, die keine Anwesenheit im Krankenhaus oder einer Arztpraxis erfordert, da die Patienten die subkutane Applikation mittels Pen selbst vornehmen. Zudem zeichnet sich Alirocumab durch eine sehr gute Verträglichkeit aus (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.5 und Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Wenn durch die Behandlung mit Alirocumab die LDL-C-Werte soweit gesenkt werden können, dass eine Apherese-Behandlung seltener notwendig ist oder sogar ganz ausgesetzt werden kann, stellt dies eine patientenrelevante Verringerung der Krankheitslast dar. Damit ist die Verringerung der Apherese-Frequenz als eine deutlich spürbare Linderung der Erkrankung bzw. Verbesserung des Gesundheitszustandes im Sinne der AM-NutzenV zu bewerten und erlaubt somit eine Aussage zum Endpunkt Morbidität.

*LDL-C-Senkung*⁷

Das primäre Behandlungsziel bei der Therapie von Hypercholesterinämie-Patienten ist die Verhinderung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität durch die Senkung der erhöhten LDL-C-Serumspiegel [9-11]. Dementsprechend akzeptiert auch die EMA bei der Zulassung neuer LMT die Senkung des LDL-C als primären Wirksamkeitsendpunkt [4].

LDL-C spielt als kausaler Faktor der Atherosklerose eine zentrale Rolle bei der Entstehung pathologischer Gefäßveränderungen, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques und über eine schrittweise Gefäßverengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss führen können. Kommt es zu einer hochgradigen Gefäßverengung oder zu einem Verschluss infolge einer Thrombenbildung nach einer Plaqueruptur, können die Folgen – je nach betroffener Arterie – kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten sein (siehe Abschnitt 3.2, Modul 3B). Die positive Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde durch Studien zur Pathophysiologie [12], epidemiologischen Studien [13, 14], genetische Studien [15-17] sowie durch zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien (RCT) [18-25] hinreichend belegt .

Die Ursachen für Hypercholesterinämien sind neben einer falschen Ernährung und mangelnder Bewegung häufig auch genetische Faktoren. Durch genomweite Assoziationsstudien konnte eine Vielzahl von genetischen Loci identifiziert werden, die mit erhöhten oder verringerten LDL-C-Werten assoziiert sind. Darunter befindet sich eine Reihe von Genen, deren Rolle bei der Regulation des Lipidstoffwechsels bekannt ist [26]. Am häufigsten ist bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) das LDL-Rezeptor-Gen von Mutationen betroffen; so sind beispielsweise mehr als 1700 Mutationen bekannt [27], die zu einer Beeinträchtigung der Funktion des LDL-Rezeptors und dadurch zu erhöhten LDL-C-Spiegeln führen und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind. Auch Mutationen des PCSK9-Gens, die mit einer gesteigerten PCSK9-Aktivität einhergehen (*gain-of-function*-Mutation), führen zu erhöhten LDL-C-Spiegeln und dadurch

⁷ Zur Beschreibung des Endpunkts „LDL-C-Senkung“ wurde eine strukturierte Literaturrecherche im März 2015 durchgeführt und im August 2015 aktualisiert. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE mit der Suchoberfläche PubMed nach systematischen Reviews und Meta-Analysen mit Hilfe folgender Suchbegriffe gesucht: (hypercholesterolemia OR hyperlipoproteinemia type II OR cholesterol) AND ((vascular OR cardiovascular OR coronary OR myocardial) AND (event* OR disease* OR morbidity OR mortality OR infarction)) AND (therapy OR statin* OR ezetimibe OR bile acid sequestrant* OR pcsk9 inhibitor* OR lipid lowering) OR (ileal surgery OR ileal bypass) OR (polymorphism* OR mendelian). Nicht berücksichtigt wurden

- Publikationen, die keine Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko enthielten
- Publikationen, die den Zusammenhang anderer Surrogat-Parameter und kardiovaskulärem Risiko untersuchten
- Publikationen zu Fibraten, da bei Fibraten der Schwerpunkt der lipidmodifizierenden Wirkung auf der Senkung der Triglyzeride liegt
- Publikationen zur Auswirkung von Diäten, da deren Wirkung im Allgemeinen nicht LDL-C-spezifisch ist.

zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den betroffenen FH-Patienten [28] (siehe Abschnitt 3.2, Modul 3B).

Mendelsche Randomisierungsstudien

In den letzten Jahren konnte durch Mendelsche Randomisierungsstudien und Meta-Analysen belegt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang erniedrigten LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen [15-17, 29]. So zeigten Linsel-Nitschke et al., dass homozygote Träger einer genetischen Variante des LDL-Rezeptors, die mit einer Reduktion des LDL-C-Spiegels um 7,35 mg/dl assoziiert ist, ein um 18 % verringertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben [17]. Ference et al. untersuchten den Einfluss genetischer Polymorphismen in sechs verschiedenen Genen (neben PCSK9 auch LDLR, SORT1, HMGCR, ABCG8 und APOE) auf die LDL-C-Serumkonzentration und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [16]. Die untersuchten genetischen Varianten waren mit einer Senkung des LDL-C um 2,6 – 16,7 mg/dl sowie einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 6 – 28 % assoziiert. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion war log-linear, mit einer Risikoreduktion von etwa 55 % pro mmol/l (38,7 mg/dl) LDL-C-Senkung. Der Befund, dass sich das Ausmaß der klinischen Risikoreduktion proportional zum Ausmaß der LDL-C-Senkung verhält, wurde auch in weiteren Studien bestätigt. So untersuchten Ference et al. auch den Einfluss genetischer Polymorphismen des HMG-CoA-Reduktase-Gens und des NPC1L1-Gens auf das kardiovaskuläre Risiko [15]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es sich bei dem Enzym HMG-CoA-Reduktase um den Angriffspunkt der Statine und bei dem Steroltransporter NPC1L1 um den Angriffspunkt von Ezetimib handelt (zum Wirkmechanismus der LDL-C-senkenden Arzneimittel vgl. Modul 2, Abschnitt 2.1.2). In der Studie zeigte sich, dass Polymorphismen beider Gene, die zu einer jeweiligen Reduktion des LDL-C um 2,4 – 2,9 mg/dl führen, das Risiko für Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod um etwa 5 % senken. Bei einer Kombination dieser Polymorphismen kommt es zu einem additiven Effekt auf die LDL-C-Konzentration und das kardiovaskuläre Risiko.

Zusammenfassend kann man aus den Mendelschen Randomisierungsstudien schlussfolgern, dass der Mechanismus, der zur Senkung des LDL-C führt, für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos keine wesentliche Rolle spielt. Entscheidend für das Ausmaß der Risikoreduktion sind allein die Dauer und das Ausmaß der LDL-C-Senkung. Dies gilt zumindest für Mechanismen, die letztlich über die Regulation des LDL-Rezeptors zur LDL-C-Senkung führen, wie z.B. die HMG-CoA-Reduktase, PCSK9 und NPC1L1, die als Angriffspunkte für Statine, PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib auch für die medikamentöse LDL-C-Senkung von zentraler Bedeutung sind.

Die Pathogenese von kardiovaskulären Ereignissen ist ein über Jahrzehnte langsam fortschreitender Prozess. Aus diesem Grund führen genetisch bedingte, lebenslang niedrige LDL-C-Werte zu einer deutlich stärkeren Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse als eine LDL-C-Senkung durch medikamentöse Interventionen, die meist erst im

fortgeschrittenen Alter begonnen wird [16]. Dennoch konnte die Risikoreduktion durch Senkung des LDL-C auch in unterschiedlichsten Interventionsstudien nachgewiesen werden.

Medikamentöse Interventionsstudien

Derzeit laufen klinische Studien, die die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch PCSK9-Inhibitoren untersuchen. Eine erste Meta-Analyse der Phase-II- und -III-Studien von Alirocumab und Evolocumab deutet bereits auf eine Reduktion der Mortalität und der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die mit einem der beiden Antikörper behandelt wurden, hin [30]. Die Behandlung mit den monoklonalen anti-PCSK9-Antikörpern führte zu einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber den Vergleichstherapien von -47,49 % (95 % KI, [-69,64 %; -25,35 %]; p-Wert < 0.001) und einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarktrate (OR, 0,49 [KI, 0,26; 0,93]; p-Wert = 0,030) sowie tendenziell zu einer Verringerung der kardiovaskulären Mortalität (OR, 0,50 [KI, 0,23; 1,10]; p-Wert = 0,084). Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien war gering. Die größte der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung von Hypercholesterinämie-Patienten mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statintherapie mit oder ohne weitere LMT vergleicht. Für diese Studie wurde zusätzlich eine Post-hoc-Analyse zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach 78 Wochen Behandlung durchgeführt, in der ein kombinierter Endpunkt aus Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung ausgewertet wurde [31]. Dabei zeigte sich durch die Behandlung mit Alirocumab eine signifikante Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen um nahezu 50 %, bei einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung von 62 % (Details siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Auch in den OSLER-1- und -2-Studien mit Evolocumab, die nicht in die oben genannte Meta-Analyse von Navarese et al. einbezogen wurden, konnte eine ähnliche kardiovaskuläre Risikoreduktion beobachtet werden [32]. Bei den OSLER-Studien handelt es sich um einjährige *Open-label*-Extensionsstudien, in denen unerwünschte Ereignisse als primärer Endpunkt erhoben wurden. Dabei zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse durch Behandlung mit Evolocumab um etwa 50 %, bei einer mit Alirocumab vergleichbaren mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber Standardtherapie von 61 %.

Vor allem für die Statintherapie gibt es inzwischen breite gesicherte Evidenz für den linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko [18-25]. So wurde in verschiedenen Meta-Analysen der *Cholesterol Treatment Trialist Collaboration* (CTTC) nachgewiesen, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine um 1 mmol/l (38,7 mg/dl) zu einer relativen Risikoreduktion der Inzidenz von vaskulären Ereignissen von etwa 21 % führt (vgl. Abbildung 4-1; schwarze Gerade) [18, 19].

Das hier verwendete lineare Regressionsmodell liefert eine Gerade (mit angenommenen Nulldurchgang), von der die relative Risikoreduktion je nach LDL-C-Reduktion abzuschätzen ist. Die Datenpunkte der einzelnen Studien suggerieren jedoch einen möglicherweise sigmoiden (S-förmigen) Verlauf des Zusammenhangs zwischen LDL-C-Senkung und

Risikoreduktion. Ein flacher Anstieg bei geringer LDL-C-Senkung sowie eine Abflachung bei einer sehr hohen LDL-C-Senkung spiegelt auch die Behandlungsrealität wieder, da eine mehr als 100%-ige Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unmöglich ist. Auf Basis der Annahme eines sigmoiden Zusammenhangs führte Sanofi nichtlineare Regressionen mit den Funktionen *tangens hyperbolicus* (grüne Kurve) und *arcus tangens* (rote Kurve) sowie eine lineare Regression (blaue Gerade) jeweils ohne angenommenen Nulldurchgang durch, die ebenfalls in Abbildung 4-1 dargestellt sind [33]⁸. Die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate ist bei den sigmoiden Modellen *tangens hyperbolicus* (9,2203) und *arcus tangens* (9,1149) geringer als bei dem linearen Modell (10,5809), was für die Anwendung eines sigmoiden Modells spricht. Auch mit den sigmoiden Modellen liegt bei einer LDL-C-Senkung von 1 mmol/l die relative Risikoreduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei ca. 21 %. Somit bleibt der generelle Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und LDL-C-Senkung bestehen. Die Modelle zeigen einen möglichen nachvollziehbaren Zusammenhang von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion.

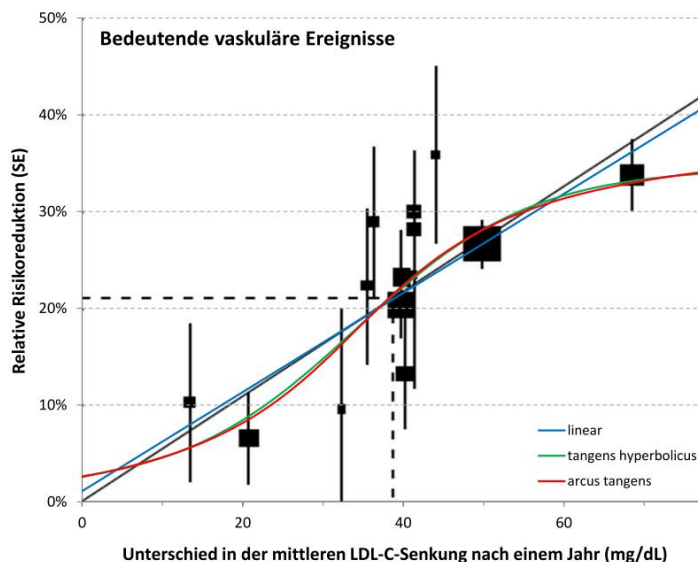


Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse⁹ durch die Senkung von LDL-C durch Statine (modifiziert nach [19])

Zusammenfassend handelt es sich bei den sigmoiden Kurven um geeignete Modellanpassungen zur Darstellung des Zusammenhangs von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion. Die Kurven verlaufen, obwohl nicht methodisch erzwungen, nahezu durch den Nullpunkt, so dass der positive Effekt auf die Reduktion der

⁸ In der Publikation von Baiget et. al sind zwar die Mittelwertdifferenzen für LDL-C auf Studienebene zu finden, nicht aber die relative Risikoreduktion der einzelnen Studien für kardiovaskuläre Ereignisse, so dass diese zusammen mit den zugehörigen Standardfehlern durch Digitalisierung der Grafik gewonnen werden mussten.

⁹ Vaskuläre Ereignisse: tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation

kardiovaskulären Ereignisse fast ausschließlich durch die LDL-C-Senkung zu erklären ist. Die eventuell zusätzlich auftretenden, sogenannten pleiotropen Effekte der Statine, wie eine immunmodulatorische Wirkung oder eine Beeinflussung der Funktion der Endothelien, könnten zwar ebenfalls einen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben. Sie spielen aber offenbar nur eine untergeordnete Rolle bei der Senkung des kardiovaskulären Risikos, denn die Analyse zeigt, dass bei der Risikoreduktion durch Statine die LDL-C-senkende Wirkung ausschlaggebend ist. Im Bereich sehr geringer LDL-C-Senkung durch Statine ist nur eine sehr geringe oder keine Risikoreduktion zu erwarten (vgl. Abbildung 4-1). Die im Rahmen des Phase-III-Programms von Alirocumab beobachteten mittleren Differenzen in der absoluten LDL-C-Senkung durch Alirocumab liegen eher im Bereich mit „steilerem“ Anstieg bzw. im Bereich der wieder abflachenden Kurve (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1), sodass angenommen werden kann, dass eine Behandlung mit Alirocumab in einer deutlichen Risikoreduktion resultiert.

Die bei Baigent et al. beobachtete Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten sowie unabhängig von vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder dem Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus [20]. Die Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion besteht sowohl bei hohen als auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten, so dass auch bei Patienten mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Senkung des LDL-C zu einer weiteren Risikoreduktion führt [21]. Alle Meta-Analysen zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko umso stärker sinkt, je tiefer die LDL-C-Serumkonzentration gesenkt wird. Dies gilt auch auf patientenindividueller Ebene [24, 25]. In der SATURN-Studie konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit durch eine starke Senkung des LDL-C unter den Zielwert von 70 mg/dl mit einer Hochdosis-Statintherapie eine signifikante Abnahme der Größe der atherosklerotischen Plaques erreicht werden kann [34]. Das bedeutet, die Senkung des LDL-C unter 70 mg/dl führt nicht nur zu einer verlangsamten Progression der Atherosklerose, sondern zu einer Regression der pathologischen Gefäßveränderungen. Bei ausreichend starker Verringerung der LDL-C-Serumkonzentration ist der Prozess der Atherosklerose also reversibel. Dieser Befund konnte auch durch die Meta-Analyse von Gao et al. bestätigt werden [35].

Die Studie IMPROVE-IT ist die erste doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ein Nicht-Statin belegt werden konnte [36]. In der Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Simvastatin und Placebo oder Simvastatin und Ezetimib behandelt. Die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib führte im Vergleich zur Behandlung mit Simvastatin allein zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren LDL-C um 15,8 mg/dl, was einer weiteren Senkung um 24 % entspricht, und reduzierte dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf von sieben Jahren um 6,4 %. Die Studie stützt die Hypothese, dass auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten eine weitere Senkung des LDL-C unter den empfohlenen Zielwert von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu einer klinisch relevanten Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen führt [37]. Das Ausmaß der beobachteten Risikoreduktion

spiegelt den in den Statin-Meta-Analysen beobachteten Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Risikoreduktion wieder.

Um dies zu verdeutlichen, führte Sanofi eine weitere Regressionsanalyse mit den Daten der IMPROVE-IT-Studie, der OSLER-1/-2-Studien sowie der ODYSSEY LONG TERM zusätzlich zu den in Abbildung 4-1 gezeigten Studien durch (vgl. Abbildung 4-2) [38]. Dabei zeigte sich eine sehr ähnliche Lage der sigmoiden und linearen Regressionlinien im Vergleich zur obigen Analyse. Vor allem im Bereich sehr großer LDL-C-Senkung spricht die Analyse dafür, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und der relativen Risikoreduktion besteht, auch wenn ein späteres Abflachen der Kurve wahrscheinlich ist (da eine Risikoreduktion von über 100 % nicht möglich ist). Die in den Studien LONG TERM und OSLER-1/-2 beobachtete Reduktion des kardiovaskulären Risikos übertrifft sogar die anhand der Regressionsgerade zu erwartende Risikoreduktion. Das bedeutet, dass auch die LDL-C-Senkung durch Nicht-Statine, wie Ezetimib und die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab, die alle letztendlich ihre Wirkung über den LDL-Rezeptor vermitteln, zu einer vergleichbaren Risikoreduktion in Abhängigkeit vom Ausmaß der erzielten LDL-C-Reduktion führt.

Die Risikoreduktion infolge der LDL-C-Senkung ist somit unabhängig vom LDL-C-senkenden Wirkmechanismus des Arzneimittels.

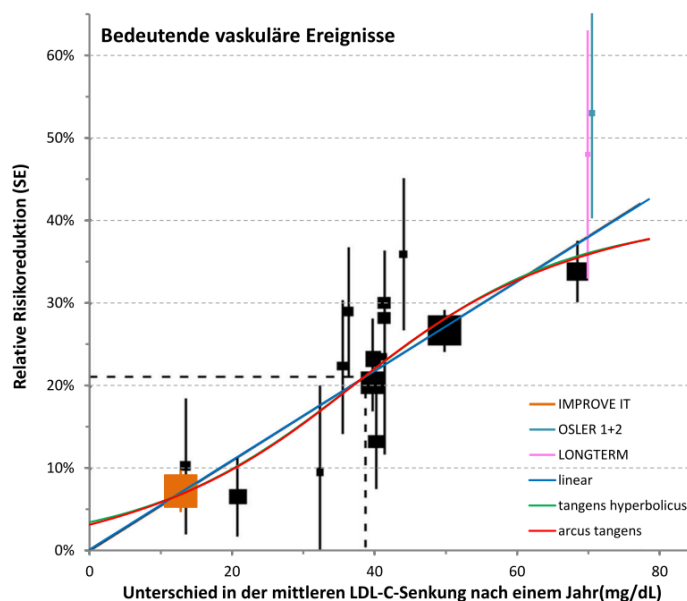


Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse¹⁰ durch die LDL-C-Senkung durch Statine, Ezetimib, Alirocumab und Evolocumab (modifiziert nach [19])

¹⁰ Statin-Studien (schwarze Symbole): Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie koronare Revaskularisation. IMPROVE-IT: Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher

Nicht-medikamentöse Interventionsstudien

Durch die POSCH-Studie wurde gezeigt, dass auch durch nicht-medikamentöse LDL-C-senkende Interventionen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden kann. Es handelt sich dabei um eine 1975 begonnene Studie, in der die Wirksamkeit einer operativen Entfernung eines Teils des Dünndarms in Bezug auf LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit vorhergehendem Myokardinfarkt untersucht wurde [39]. Fünf Jahre nach Operation war die LDL-C-Serumkonzentration im Vergleich zu den Probanden der Kontrollgruppe um 37,7 % gesenkt, während in Bezug auf Mortalität nur ein Trend zugunsten der Interventionsgruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied bestand. Nach weiteren fünf Jahren Beobachtungszeit zeigte sich jedoch für alle klinischen Endpunkte ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der operierten Patienten, so war z.B. die Rate der kardiovaskulären Mortalität um 33 % reduziert [40].

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die LDL-C-Senkung unabhängig vom Mechanismus eng mit der Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse korreliert ist (vgl. zusammenfassende Tabelle 4-2) und damit zweifelsohne als patientenrelevanter Endpunkt zu werten ist. Der kausale Zusammenhang zwischen LDL-C und der Entstehung von Atherosklerose ist unstrittig. Polymorphismen der Gene, die für den LDL-Rezeptor, PCSK9, die HMG-CoA-Reduktase und NPC1L1 kodieren, und die mit einem lebenslang reduzierten LDL-C-Serumspiegel einhergehen, sind mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Die Senkung des LDL-C durch medikamentöse Interventionen, wie Statine, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren, sowie durch nicht-medikamentöse Interventionen, wie die Ileum-Bypass-Operation, führt - unabhängig vom Wirkmechanismus - nachweislich zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Das Ausmaß der Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert überdies mit dem Ausmaß der LDL-C-Senkung.

Weitere Aussagen zur Patientenrelevanz von LDL-C von nationalen Institutionen

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bestätigt in seiner Stellungnahme vom 23.03.2015 zur Beratung des G-BA zum Wirkstoff Alirocumab die Patientenrelevanz des Endpunkts [41]:

„Zur Frage 2:

Stimmt der G-BA zu, dass die Senkung von LDL-Cholesterin ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne §5 Abs.2 der AM-NutzenVO ist?

Seitens des PEI wird den Ausführungen des PU zugestimmt. Auf wissenschaftlicher Basis der bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien korreliert die Senkung des LDL-C mit der Senkung des kardio-vaskulären Risikos.“

Schlaganfall, instabile Angina pectoris mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt sowie koronare Revaskularisation. OSLER-Studien: Vaskuläre Ereignisse sind definiert als Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke sowie Herzinsuffizienz mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt. LONG TERM: Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris.

Die Patientenrelevanz des Endpunktes „LDL-C-Senkung“ wird auch durch die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bestätigt [41]. Eine LDL-Apherese kann bei Patienten *„mit schwerer Hypercholesterinämie [durchgeführt werden], bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann“*. Das Ausmaß der LDL-C-Senkung wird also vom G-BA als Kriterium für den Erfolg der diätetischen und medikamentösen Therapie sowie als Indikation für eine LDL-Apherese bewertet.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des kausalen Zusammenhangs von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion

Studie	Wirkmechanismus	absoluter/relativer Unterschied in der LDL-C-Reduktion		Reduktion des kardiovaskulären Risikos	Referenz
Mendelsche Randomisierungsstudien					
Linsel-Nitschke 2008	LDLR-Polymorphismen	-0,19 mmol/l (7,35 mg/dl)	→	OR: 0,82 [0,76;0,89]	[17]
Ference 2012	PCSK9, LDLR, SORT1, HMGCR, ABCG8 und APOE-Polymorphismen	-2,6 bis -16,7 mg/dl pro -38,7 mg/dl (log-linear)	→	6 bis 28 % 55 %	[16]
Ference 2015	HMG-CoA-Reduktase, NPC1L1-Polymorphismen	NPC1L1: -2,4 mg/dl HMG-CoA: -2,9 mg/dl beide: -5,8 mg/dl	→	4,8 % 5,3 % 10,8 %	[15]
Medikamentöse Interventionsstudien					
Navarese 2015 (Meta-Analyse RCT)	Alirocumab Evolocumab	-47,49 %	→	OR: 0,50 [0,23; 1,10] (kardiovaskuläre Mortalität) OR: 0,49 [0,26; 0,93] (Rate Myokardinfarkt)	[30]
LONG TERM (RCT)	Alirocumab	-62 %	→	50 %	[31]
OSLER I & II (RCT offen)	Evolocumab	-61 %	→	50 %	[32]
CTTC (Meta-Analyse)	Statine	-38,7 mg/dl	→	21 %	[18-21] [22-25]
IMPROVE IT (RCT)	Ezetimib	-15,8 mg/dl	→	6,4 %	[36]
Nicht-medikamentöse Interventionsstudien					
POSCH	Ileum-Bypass-Operation	-37,7 %	→	33 %	[39, 40]

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels W-BQ22*

Hypercholesterinämie ist eine asymptomatische, über Jahrzehnte fortschreitende Erkrankung ohne subjektives Krankheitserleben, deren Auswirkungen für die Patienten erst im Falle des Eintritts eines kardiovaskulären Ereignisses spürbar werden. Aufgrund dessen existiert kein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität. Speziell die Patienten im Teilanwendungsgebiet C müssen dennoch deutliche Einbußen in der

Lebensqualität durch die Schwere ihrer Erkrankung hinnehmen. So stellt die Apherese eine physisch und psychisch belastende Therapieform dar, die zudem mit hohem Zeitaufwand und logistischem Aufwand verbunden ist [42].

Eine orientierende Literaturrecherche hat ergeben, dass weder für Patienten mit Hypercholesterinämie noch für LDL-Apherese-Patienten ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegt.

Daher wurde im Rahmen der Studie ODYSSEY ESCAPE die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels W-BQ22 (*Well-Being Questionnaire*)-Fragebogen erhoben [43]. W-BQ22 ist ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument zur Bestimmung eines Teilbereichs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: des psychischen Wohlbefindens. Der Fragebogen wurde ursprünglich entwickelt, um das psychische Wohlbefinden von Patienten mit Diabetes mellitus zu bestimmen; er ist jedoch auch in anderen chronischen Krankheitssituationen anwendbar, da er keine krankheitsspezifischen Fragen enthält. Der Fragebogen beinhaltet insgesamt 22 Fragen in den folgenden vier Bereichen: Depression (*depression*), Angst (*anxiety*), Tatkraft (*energy*) und positives Wohlbefinden (*positive well-being*). Jede Frage kann mit 0 bis 3 Punkten (4-Punkte-Likert-Skala) bewertet werden. Die Summe der Punkte aller Fragen ergibt den sogenannten *Well-Being-Score*.

Der W-BQ22 ist ein international verbreitetes, in verschiedenen Sprachen (auch in deutscher Sprache) verfügbares und validiertes Lebensqualität-Messinstrument.

Endpunkte zur Sicherheit

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist als patientenrelevanter Effekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen.

Im Rahmen der Studie ODYSSEY ESCAPE wird das Auftreten folgender unerwünschter Ereignisse erhoben:

- Gesamtrate UE
- UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate der UE mit Todesfolge
- Gesamtrate der UE, die zum Studienabbruch führen

Weitere besondere UE sind bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse.

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 Effekten¹¹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär 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 verwendet¹² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹³ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) 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.

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹² 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.

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu den geplanten Sensitivitätsanalysen gemacht werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu den geplanten Subgruppenanalysen gemacht werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁴. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁵, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁶ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁷, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁸.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in

¹⁴ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁷ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁸ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁹.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁹ 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
Phase-III-Studien, ODYSSEY-Studienprogramm					
ESCAPE	nein	ja ^b	laufend	18 Wochen	Placebo Alirocumab 150 Q2W
^a Dargestellt ist jeweils die Dauer der RCT-Behandlungsphase.					
^b Hauptsponsor der Studien war Regeneron Pharmaceuticals unter Beteiligung von Sanofi in Form einer Kollaboration.					

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

Die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 06.10.2015 aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

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.

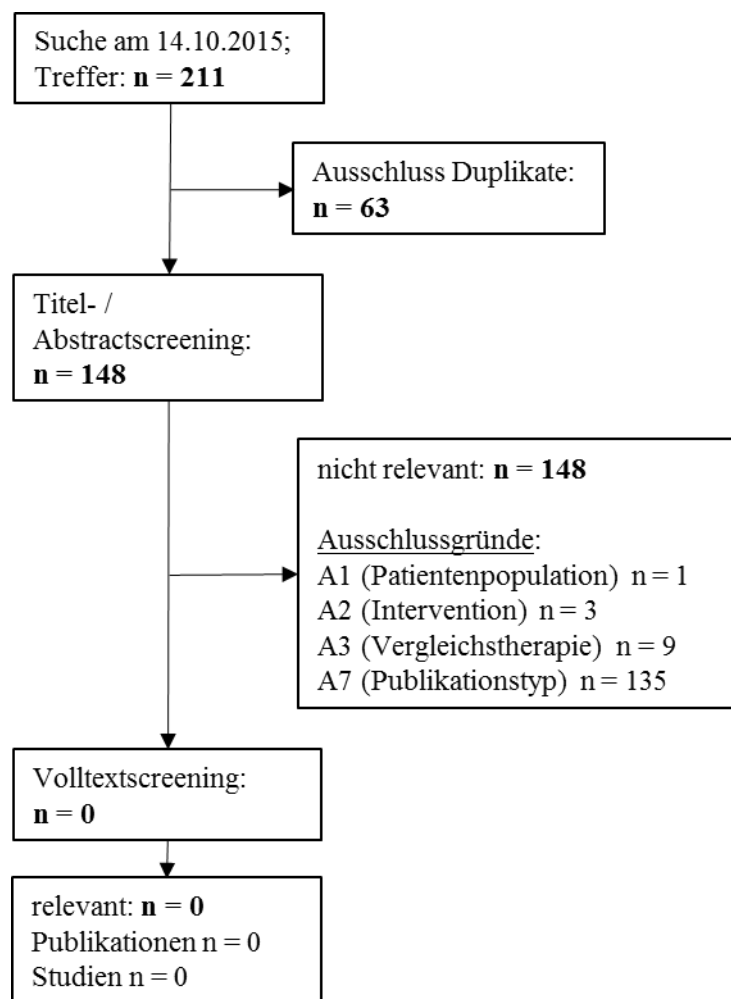


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 14.10.2015. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab 211 Treffer, davon waren 63 Dubletten. Die verbleibenden 148 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Alle 148 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ESCAPE	clinicaltrials.gov [44] EU-CTR [45] ICTRP [46, 47] PharmNet.Bund [48]	ja	nein	laufend

^a Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern wurde am 06.10.2015 durchgeführt. Insgesamt ergab die Suche in den Studienregistern 101 Treffer. Von den dabei identifizierten Studien (insgesamt 35 Studien) wurde 1 Studie als relevant eingeschlossen (siehe Tabelle 4-5) und 34 Studien wurden ausgeschlossen (zu den Gründen für den Ausschluss vgl. Anhang 4-D).

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ESCAPE	nein	ja ^d	nein ^d	nein	ja [44-48]	nein

^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

^d Hauptsponsor der Studie ist Regeneron Pharmaceuticals unter Beteiligung von Sanofi in Form einer Kollaboration.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ESCAPE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene heFH- Patienten, die stabil mit LDL-Apherese behandelt werden	Alirocumab \pm Apherese \pm mLMT: Alirocumab + LDL-Apherese ^b +/- mLMT Placebo \pm Apherese \pm mLMT: Placebo + LDL-Apherese ^b +/- mLMT N=62	Screening: 2 Wochen Behandlung: 18 Wochen Optionale open-label Weiterbehandlung mit Alirocumab oder Follow-Up: 8 Wochen	Deutschland, USA, Kanada 03/2015 – 02/2016 ^a	Apherese-Frequenz, LDL-C-Senkung, HrQoL, unerwünschte Ereignisse
^a geplantes Ende der Studie: 02/2016, geplanter Datenschnitt für die Auswertung des primären Endpunkts: 11/2015 ^b initiale Intervention (im Verlauf der Studie bestand die Möglichkeit, die Frequenz der LDL-Apherese nach Bedarf zu reduzieren)						

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

Studie	Placebo \pm Apherese \pm mLMT	Alirocumab \pm Apherese \pm mLMT
ESCAPE	Placebo s.c. Q2W + LDL-Apherese QW oder Q2W ^a +/- mLMT ^b	Alirocumab 150 mg s.c. Q2W + LDL-Apherese QW oder Q2W ^a +/- mLMT ^b
<p>mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie; s.c.: subcutan; QD: jeden Tag (quaque die); QW: wöchentlich; Q2W: alle 2 Wochen</p> <p>^a In Woche 0 bis Woche 6 wird die LDL-Apherese wöchentlich oder alle zwei Wochen durchgeführt (je nach patientenindividuellem Behandlungsplan). Ab Woche 7 wird die LDL-Apherese ausgesetzt, wenn eine LDL-C-Senkung um mindestens 30 % im Vergleich zum Ausgangswerte an Tag 1 erreicht wurde.</p> <p>^b Die Studienteilnehmer mussten eine Diät nach National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) oder eine gleichwertige Diät im Verlauf der Studie einhalten. Zur mLMT gehörte ein Statin (außer bei Vorliegen einer Statintoleranz) und gegebenenfalls weitere LMT. Erlaubt waren: Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildner, Nikotinsäure, Fibrate u.a.</p>		

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen (Anteil der Patienten mit LMT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (RP)	Hochdosis-Statins	weitere LMT ^a
		n (%)	n (%)
ESCAPE	Placebo \pm Apherese \pm mLMT	k.A. ^b	k.A. ^b
	Alirocumab \pm Apherese \pm mLMT	k.A. ^b	k.A. ^b
<p>RP: Randomisierte Population, mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie</p> <p>^a Zur erlaubten LMT zählen: Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildner, Nikotinsäure, Fibrate u.a. Die LMT durfte während des 18-wöchigen Behandlungszeitraums nicht geändert werden.</p> <p>^b Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können noch keine entsprechenden Angaben gemacht werden.</p>			

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

Studie	Behandlung (RP)	Alter MW (SD)	Geschlecht		Rasse		BMI (kg/m ²) MW (SD)	Anteil heFH n (%)
			m n (%)	w n (%)	weiß n (%)	andere n (%)		
ESCAPE	Gesamt- population (N=62)	58,7 (9,67)	36 (58,1)	26 (41,9)	k.A. ^a	k.A. ^a	30,4 (5,42)	100
	Placebo ±Apherese ±mLMT	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a

RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten für das entsprechende Charakteristikum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*)

^a Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können noch keine entsprechenden Angaben gemacht werden.

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

Studie	Behandlung (RP)	Baseline LDL-C (mg/dl)	Baseline Apherese- Frequenz		Koronare Herz- krankheit	Risiko- äquivalent	Kardio- vaskuläres Risiko ^a
		MW (SD)	QW n (%)	Q2W n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ESCAPE	Gesamt- population (N=62)	180,7 (59,7)	28 (45,2)	34 (54,8)	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b
	Placebo ±Apherese ±mLMT	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b	k.A. ^b

RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten mit entsprechenden Erkrankungen/Charakteristika; QW: wöchentlich; Q2W: alle 2 Wochen

^a Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu Erhebung und Definition des kardiovaskulären Risikos gemacht werden.

^b Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können noch keine entsprechenden Angaben gemacht werden.

Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 fassen einige Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie ESCAPE zusammen. Angaben für die jeweiligen Studienarme sind zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und entsprechende Auswertungen noch nicht vorliegen.

Zu den Gesamtraten der Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit oder Patienten mit kardiovaskulären Risikoäquivalenten können zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ebenfalls noch keine Angaben gemacht werden. In Tabelle 4-12 sind jedoch für die Gesamtpopulation die Ereignisraten bestehender kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren aufgeführt.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (vorangelegene kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikoäquivalente) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis	Gesamtpopulation (N=62) n (%)
ESCAPE	Akuter Myokardinfarkt	19 (30,6)
	Stiller Myokardinfarkt	6 (9,7)
	Instabile Angina pectoris	14 (22,6)
	Koronare Revaskularisation	46 (74,2)
	Andere klinisch relevante KHK (z.B. stabile Angina pectoris, asymptomatische KHK)	23 (37,1)
	Claudicatio intermittens infolge pAVK („Schaufensterkrankheit“)	12 (19,4)
	Ischämischer Schlaganfall	2 (3,2)
	Diabetes mellitus Typ 2 ohne Organschäden	8 (12,9)
	Diabetes mellitus Typ 1 ohne Organschäden	1 (1,6)
	Diabetes mellitus Typ 2 mit Organschäden	1 (1,6)
	Diabetes mellitus Typ 1 mit Organschäden	0
	Bluthochdruck	41 (66,1)

N: Patientenzahl der randomisierten Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; KHK: koronare Herzkrankheit; pAVK: Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studiendesign und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Bei der Studie ODYSSEY ESCAPE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, deren Studiendesign hinsichtlich der geeigneten Studienpopulation, patientenrelevanter Endpunkte und adäquater Studiendauer im Rahmen einer G-BA-Beratung (2014-B-011) vom 08. Mai 2014 besprochen wurde [3]. In die Studie wurden erwachsene heFH-Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss mit LDL-Apherese wöchentlich oder alle zwei Wochen behandelt wurden. Die Voraussetzung für die Apherese-Behandlung ist eine unzureichende LDL-C-Senkung trotz einer maximal tolerierten lipidmodifizierenden Therapie (mLMT).

Das Ziel der Studie ist eine stabile Senkung des LDL-C durch Alirocumab bei Apherese-Patienten, und damit eine Verringerung der Häufigkeit der notwendigen Apherese-Behandlungen. Im Gegensatz zur Behandlung mit Alirocumab führt eine Behandlung mit LDL-Apherese nicht zu einer stabilen LDL-C-Senkung, da die LDL-C-Konzentration binnen weniger Tage nach Behandlung wieder auf den Ausgangswert ansteigt (Rebound-Effekt, siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.2 und Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Im Sinne einer möglichst großen Reduktion des kardiovaskulären Risikos wäre jedoch eine stabile LDL-C-Senkung vorteilhafter. Der primäre Endpunkt der Studie ist demnach die Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz.

Die Patienten der Studie wurden randomisiert der Behandlung mit 150 mg Alirocumab bzw. Placebo für Alirocumab s.c. alle zwei Wochen zugeteilt. Die Patienten sollen im Studienverlauf ihre bestehende individuelle mLMT beibehalten. Erlaubte LMT sind neben Statinen Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildner, Nikotinsäure, Fibrate o.a. Die LDL-Apherese wird bis Woche 6 entsprechend dem patientenindividuellen Behandlungsplan wöchentlich oder alle zwei Wochen durchgeführt (entspricht der LDL-Apherese-Frequenz in den acht Wochen vor Einschluss in die Studie). Ab Woche 7 wird die LDL-Apherese ausgesetzt, wenn der LDL-C-Wert bei der wöchentlichen Visite im Studienzentrum um mindestens 30 % gegenüber dem prä-Apherese-LDL-C-Wert an Tag 1 verringert ist (d.h. Behandlung nach Bedarf). Die randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase dauert 18 Wochen. Im Anschluss daran können die Patienten in einer offenen Extensionsstudie mit Alirocumab weiterbehandelt werden. Alternativ folgt eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase. Das Studiendesign ist schematisch in Abbildung 4-4 dargestellt.

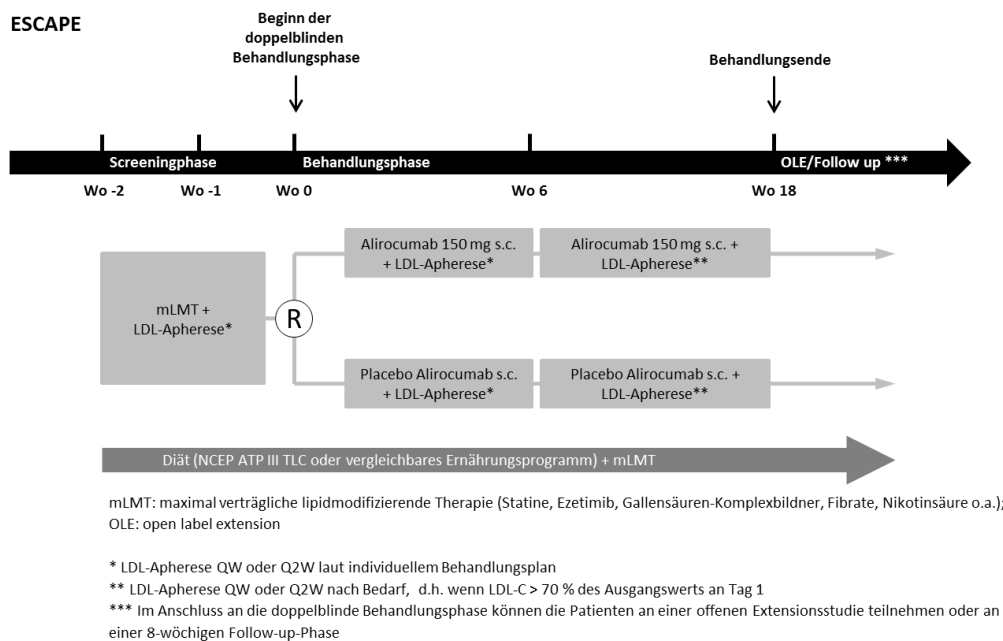


Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY ESCAPE

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ODYSSEY ESCAPE wird in Deutschland, Kanada und den USA durchgeführt.

In der Studie wird die laut Fachinformation relevante Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet C durch die Studienpopulation abgebildet: Hypercholesterinämie-Patienten, die mit einer maximal tolerierten LMT und zusätzlicher LDL-Apherese die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [1]. In die Studie werden heFH-Patienten eingeschlossen, die aufgrund ihrer LDL-C-Werte und vorliegender Risikofaktoren, wie vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankungen oder entsprechender Risikoäquivalente, ein hohes oder sehr hohes Risiko aufweisen, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Diese Patienten werden bereits mit einer maximalen LMT - unter Berücksichtigung eventueller Unverträglichkeiten und Kontraindikationen - inklusive LDL-Apherese behandelt und entsprechen der Zielpopulation für eine zusätzliche Behandlung mit Alirocumab. Die zur Genehmigung für eine Apherese-Therapie relevanten Kriterien gemäß G-BA-Richtlinie sind für die Studienpopulation somit als erfüllt anzusehen [49, 50].

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen ist davon auszugehen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Eine abschließende Bewertung kann erst bei Vorliegen weiterer Studienunterlagen erfolgen.

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 4-13: 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			
ESCAPE							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu relevanten Verzerrungsaspekten der Studie gemacht werden.

4.3.1.2.3 Relevante Populationen – RCT

Im Rahmen der klinischen Studien von Alirocumab wurden verschiedene Populationen für unterschiedliche Fragestellungen definiert. Diese Populationen sind im Folgenden näher beschrieben und die Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe in Tabelle 4-14 dargestellt.

Population zur Darstellung der Patientencharakteristika – Randomisierte Population (RP)

Die RP umfasst alle randomisierten Patienten.

Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte – ITT (intention-to-treat)-Population

Die ITT-Population zur Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts (Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz) entspricht der RP.

Die Population zur Auswertung des sekundären Wirksamkeitsendpunkts (Änderung des LDL-C-Werts) umfasst alle Patienten der ITT, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der Behandlungsphase bestimmt wurden. Patienten werden ausgewertet wie randomisiert (modifizierte ITT).

Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte – Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben. Patienten werden ausgewertet wie behandelt.

Population zur Auswertung der Lebensqualität – QoL (Quality of Life)-Population

Die QoL-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population, für die der Ausgangswert der Lebensqualität und mindestens eine Erhebung nach Beginn der Behandlungsphase vorliegen. Patienten werden ausgewertet wie randomisiert.

Tabelle 4-14: Darstellung der relevanten Studienpopulationen – RCT

Studie	Behandlung	RP	ITT	modifizierte ITT	QoL	Safety
		n	n (% v. RP)	n (% v. RP)	n (% v. RP)	n (% v. RP)
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT	kA. ^a	kA. ^a	kA. ^a	kA. ^a	kA. ^a
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT	kA. ^a	kA. ^a	kA. ^a	kA. ^a	kA. ^a
RP: Randomisierte Population; ITT: Intention to treat; QoL: Quality of life; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population ^a Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können noch keine entsprechenden Angaben gemacht werden.						

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Endpunktbezeichnung				
	Mortalität	Morbidität		HrQoL	Unerwünschte Ereignisse
		Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz in Woche 7-18	Änderung des LDL-C-Werts in Woche 6 + 18 sowie LDL-C-Zielwerterreichung	W-BQ22	
ESCAPE	-	X	X	X	X

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität: LDL-Apherese-Frequenz

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung der LDL-Apherese-Frequenz

Studie	Operationalisierung
ESCAPE	<p>Die Patienten wurden bis einschließlich Woche 6 wöchentlich oder alle zwei Wochen - entsprechend ihrem individuellen Behandlungsplan - mit LDL-Apherese behandelt. Ab Woche 7 wurde die Apherese-Behandlung ausgesetzt, wenn der LDL-C-Wert (prä-Apherese) im Vergleich zu Tag 1 der Behandlungsphase um mindestens 30 % verringert war. Dafür wurde beim wöchentlichen Besuch des Studienzentrums Blut abgenommen und der LDL-C-Wert wurde direkt vor Ort bestimmt.</p> <p>Die Verringerung der Apherese-Frequenz in Woche 7 bis 18 ergibt sich aus dem Quotienten:</p> $\frac{\text{Zahl der erfolgten Apherese-Behandlungen im Zeitraum Woche 7 bis Woche 18}}{\text{Zahl der geplanten Apherese-Behandlungen laut Behandlungsplan (6 bei Q2W bzw. 12 bei QW)}}$

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „LDL-Apherese-Frequenz“ 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
ESCAPE						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu relevanten Verzerrungsaspekten des Endpunkts gemacht werden.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse zur LDL-Apherese-Frequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Apherese rate in Woche 7 - 18 LSM (SE) ^a	Behandlungsunterschied LSMD (SE) ^a [95% KI] p-Wert
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT ----- Alirocumab ±Apherese ±mLMT		
ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population ^a LSM, LSMD, SE, 95% KI und p-Wert basieren auf dem <i>ranked</i> ANCOVA-Modell.			

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zum Endpunkt „LDL-Apherese-Frequenz“ vor, da die Studie ESCAPE noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Änderung des LDL-C-Wertes

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
ESCAPE	<p>In Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 und 18 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen, prä-Apherese). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte bestimmt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet.</p> <p>Dargestellt ist die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts vom Ausgangswert zu Woche 6 und 18 in der modifizierten ITT-Population; definiert als: $100 \times (\text{berechneter LDL-C-Wert in Woche 6 bzw. 18} - \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}) / \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}$.</p> <p>Weiterhin wurde der Anteil der Patienten, die präspezifizierte LDL-C-Zielwerte erreichen, untersucht.</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-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
ESCAPE						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu relevanten Verzerrungsaspekten des Endpunkts gemacht werden.

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 4-21: Ergebnisse zur prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dL)		Wert in Woche 6 (mg/dL)		%­Änderung im Vergleich zum Basiswert (%) LSM (SE) ^a	Behandlungs- differenz LSMD (SE) ^a [95 % KI] p-Wert H'g
		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT						
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT						
<p>ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); LSM: <i>Least Squares</i> Mittelwert; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges'g</p> <p>^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)-Modell.</p>							

Tabelle 4-22: Ergebnisse zur prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 18) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dL)		Wert in Woche 18 (mg/dL)		%­Änderung im Vergleich zum Basiswert (%) LSM (SE) ^a	Behandlungs- differenz LSMD (SE) ^a [95 % KI] p-Wert H'g
		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT						
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT						
<p>ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); LSM: <i>Least Squares</i> Mittelwert; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges'g</p> <p>^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)-Modell.</p>							

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zu den Endpunkten „Änderung des LDL-C-Wertes“ sowie „LDL-C-Zielwerterreichung“ vor, da die Studie

ESCAPE noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ESCPAE	In Woche 0 und 18 (oder bei vorzeitiger Beendigung der Studie) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des WBQ22-Fragebogens ermittelt. Dargestellt ist die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 18 Wochen im Vergleich zu Tag 1 der Studie.

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 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
ESCAPE						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu relevanten Verzerrungsaspekten des Endpunkts gemacht werden.

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 4-25: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (QoLP)	WBQ22-Basiswert		WBQ22-Wert in Woche 18		Änderung im Vergleich zum Basiswert LSM (SE) ^a	Behandlungsdifferenz LSMD (SE) ^a [95 % KI] p-Wert
		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT						
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT						

QoLP: *Quality of Life*-Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Anzahl der Patienten, für die eine Auswertung des WBQ22-Fragebogens vorlag; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
LSM: *Least Squares* Mittelwert; SE: Standardfehler (*Standard Error*); KI: Konfidenzintervall
^aLSM, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten ANCOVA-Modell.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vor, da die Studie ESCAPE noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 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 4-26: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ESCAPE	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftreten oder sich verschlimmern, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation besteht oder nicht. Alle UEs werden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvisite dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zur Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation in Woche 18.</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 17.0) codiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge, UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen sowie bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse aufgeführt.</p> <p>Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden Todesfälle inklusive Tod infolge koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sowie koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie a priori definiert.</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
ESCAPE						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu relevanten Verzerrungsaspekten des Endpunkts gemacht werden.

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.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ vor, da die Studie ESCAPE noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist. Alle unerwünschten Ereignisse, die bis zu diesem Zeitpunkt auftreten, werden zusammen mit den Wirksamkeitsendpunkten in einem Key Results Memo ausgewertet werden.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR	RR	RD
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT					
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT					

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

Tabelle 4-29: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis SOC	Placebo	Alirocumab
		±Apherese ±mLMT n/N (%)	±Apherese ±mLMT n/N (%)
ESCAPE			
N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>			

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-30: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR	RR	RD
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT					
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT					
N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz						

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

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

Studie	Behandlung	Patienten		OR	RR	RD
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT					
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT					

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; KI: Konfidenzintervall;
OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR	RR	RD
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT					
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT					

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; KI: Konfidenzintervall;
OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR	RR	RD
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ESCAPE	Placebo ±Apherese ±mLMT					
	Alirocumab ±Apherese ±mLMT					

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

Tabelle 4-34: Ergebnisse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis	Placebo	Alirocumab
		±Apherese ±mLMT n/N (%)	±Apherese ±mLMT n/N (%)
ESCAPE	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache) nicht-tödlicher Myokardinfarkt tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie		

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu Subgruppenanalysen gemacht werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zur Studie ESCAPE vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche 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 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-36: 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.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche 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 4-39: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche 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: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche 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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-40: 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>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C liegt eine relevante Studie vor. Die Studie ODYSSEY ESCAPE ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie der Evidenzstufe Ib und entspricht damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6).

Da die Studie ESCAPE zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, liegen noch keine Unterlagen vor, die eine abschließende Beurteilung der Verzerrungsaspekte ermöglichen. Die interne Validität der Studie wird als hoch eingeschätzt: die Patienten wurden stratifiziert nach LDL-Apherese-Frequenz und Lp(a)-Ausgangswert randomisiert, so dass eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben ist. Die externe Validität kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht abschließend beurteilt werden.

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.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zur Studie ODYSSEY ESCAPE vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 geplant ist. Deshalb kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens abgegeben werden.

Das Design der Studie ODYSSEY ESCAPE ist grundsätzlich geeignet einen patientenrelevanten Zusatznutzen gemäß Kapitel 5 „Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35 a SGB V“ der Verfahrensordnung des G-BA zu zeigen.

Es wird erwartet, dass die Behandlung mit Alirocumab einen Zusatznutzen gegenüber der LDL-Apherese hinsichtlich folgender Endpunkte gemäß § 3 VerFO zeigen wird:

- Verbesserung des Gesundheitszustandes (Verringerung der Apherese-Frequenz und damit weniger häufige Aufenthalte in ambulanten bzw. stationären Aphereseeinrichtungen)
- Verringerung von Nebenwirkungen (durch den Wegfall der typischen, mit einer Apheresebehandlung verbundenen unerwünschten Begleiterscheinungen)
- Verbesserung der Lebensqualität

Details zu der Patientenrelevanz der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

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 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.	k.A. ²⁰

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt.

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.

²⁰ Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zur Studie ODYSSEY ESCAPE vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst für Ende November 2015 plant ist. Deshalb kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens abgegeben werden.

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²³) 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 2006²⁴) 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

²¹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab beruht unter anderem auf Ergebnissen zu den Endpunkten „Änderung des LDL-C-Werts“ und „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“. Erläuterungen zur Validität und Patientenrelevanz der LDL-C-basierten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Synonym	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
ESCAPE	R727-CL-1216	-	[44-48]	-

4.7 Referenzliste

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

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-011.
4. European Medicines Agency (2014): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
5. Zechmeister I, Mathis S, Guba B, Gartlehner G (2009): [LDL apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. A systematic review]. (Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht.).Medizinische Klinik; 104(1):1-9.
6. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Drager J (2002): Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. Journal of clinical apheresis; 17(4):161-9.
7. Stefanutti C, Julius U (2013): Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. Atherosclerosis Supplements; 14(1):19-27.

8. Ramlow A, Vedder K (2012): Praktische Umsetzung der Lipidapherese aus Sicht des Pflegepersonals - Erfahrungen aus dem Apherese Centrum Rostock. *Dialyse aktuell*; 16(2):110-8.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
10. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*; 33(13):1635-701.
12. Schulz R, Schluter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic research in cardiology*; 110(2):4.
13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
14. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews Cardiology*; 11(5):276-89.
15. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.
16. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 60(25):2631-9.
17. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. (2008): Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PloS one*; 3(8):e2986.
18. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*; 376(9753):1670-81.
19. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.

20. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. (2008): Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*; 371(9607):117-25.
21. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. (2012): The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*; 380(9841):581-90.
22. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK (2006): Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*; 166(21):2307-13.
23. Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*; (3):Cd002091.
24. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *Jama*; 307(12):1302-9.
25. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*; 64(5):485-94.
26. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. (2010): Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*; 466(7307):707-13.
27. Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(31-32):523-9.
28. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003): Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*; 34(2):154-6.
29. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. (2015): Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *European heart journal*; 36(9):539-50.
30. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. (2015): Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*; 163(1):40-51.
31. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. (2015): Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1489-99.
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. (2015): Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1500-9.
33. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005.
34. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. (2011): Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England journal of medicine*; 365(22):2078-87.

35. Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, et al. (2014): Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC cardiovascular disorders*; 14:60.
36. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*; 372(25):2387-97.
37. Jarcho JA, Keaney JF, Jr. (2015): Proof That Lower Is Better--LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *The New England journal of medicine*; 372(25):2448-50.
38. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005, inklusive IMPROVE-IT und OSLER-1/-2 und LONG TERM.
39. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. (1990): Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *The New England journal of medicine*; 323(14):946-55.
40. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. (1998): Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Archives of internal medicine*; 158(11):1253-61.
41. Paul Ehrlich Institut (2015): Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) an der Beratung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (entsprechend § 8 Abs. 1 AM-NutzenV) - Vorgangsnummer: 2015-B-017.
42. Moist LM, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Saran R, Akiba T, Jacobson SH, et al. (2008): Travel time to dialysis as a predictor of health-related quality of life, adherence, and mortality: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 51(4):641-50.
43. Bradley C (2013): Chapter 6: The Well-Being Questionnaire. In: *Handbook of Psychology and Diabetes*. 89-109.
44. Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2014): R727-CI-1216 - Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy (NCT02326220). Stand des Eintrags: 06.04.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326220>
45. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2014): R727-CI-1216 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy (2014-001917-20). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001917-20
46. Regeneron Pharmaceuticals (2014): R727-CI-1216 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy (NCT02326220). Stand des Eintrags: 20.04.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02326220>

47. Regeneron Pharmaceuticals (2014): R727-CI-121601 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy - ODYSSEY ESCAPE (EUCTR2014-001917-20-DE). Stand des Eintrags: 14.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001917-20
48. Regeneron Pharmaceuticals Inc (2014): R727-CL-1216 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy (2014-001917-20). Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
49. Möhlenkamp S, Erbel R (2011): Indikationen zur Lipidapherese. Cardiovasc; 2:33-5.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: November 2014. [Zugriff: 13.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf.
51. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁵ 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 ArzneimittelTabelle 4-45: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE²⁶

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.10.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 October 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [51]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	random*.tw.	1.030.843
2	placebo*.mp.	361.928
3	double-blind*.tw.	162.033
4	1 OR 2 OR 3	1.256.249
5	exp alirocumab/	268
6	alirocumab.mp.	277
7	SAR236553.mp.	42
8	REGN727.mp.	49
9	praluent.mp.	8
10	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	292
11	4 AND 10	152

²⁶ Wortvariationen von alirocumab und praluent (überprüft mittels Trunkierung) führten nicht zu weiteren Treffern.

Tabelle 4-46: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE²⁷

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to present; Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; Ovid MEDLINE(R) Daily Update	
Datum der Suche	14.10.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015 October 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [51]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	414.057
2	randomized.mp.	635.239
3	placebo.mp.	174.331
4	1 OR 2 OR 3	687.956
5	alirocumab.mp.	67
6	SAR236553.mp.	19
7	REGN727.mp.	23
8	praluent.mp.	1
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	79
10	4 AND 9	27

Tabelle 4-47: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane²⁶

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	14.10.2015	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alirocumab	27
2	SAR236553	12
3	REGN727	12
4	praluent	0
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	34
6	Einschränkung: Trials	32

²⁷ Wortvariationen von alirocumab und praluent (überprüft mittels Trunkierung) führten nicht zu weiteren Treffern.

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 211 Treffer, davon waren 63 Dubletten. Die verbleibenden 148 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Alle 148 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm in 4.3.1.1.2).

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Unterlagen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-48: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.10.2015
Suchstrategie	alirocumab OR SAR236553 OR REGN727 OR praluent
Treffer	35
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.10.2015
Suchstrategie	alirocumab OR SAR236553 OR REGN727 OR praluent
Treffer	16
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.10.2015
Suchstrategie	alirocumab OR SAR236553 OR REGN727 OR praluent
Treffer	44
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	06.10.2015
Suchstrategie	alirocumab [active substance] OR SAR236553 [active substance] OR REGN727 [active substance] Alirocumab [Textfelder] OR SAR236553 [Textfelder] OR REGN727 [Textfelder] OR praluent [Textfelder]
Treffer	6

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 35 Treffer. Darunter waren 11 Phase-I-Studien, die aufgrund des Studiendesigns und des Anwendungsgebiets ausgeschlossen wurden. Bei den verbleibenden 24 Studien handelt es sich um die Phase-II- und -III-Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Davon wurden 23 Studien ausgeschlossen (Ausschlussgründe vgl. Tabelle 4-49), einzig die Studie ODYSSEY ESCAPE wurde als relevante Studie eingeschlossen.

Die Suche im EU-CTR ergab 16 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Davon war 1 Treffer die relevante Studie ESCAPE, alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen.

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 44 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Acht Studien waren mit zwei Einträgen registriert, woraus sich die höhere Trefferzahl im Vergleich zu clinicaltrials.gov ergibt. Zwei Treffer betrafen die relevante Studie ESCAPE, alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen.

Die Suche bei PharmNet.Bund ergab 6 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Davon war 1 Treffer die relevante Studie ESCAPE, alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Unterlagen durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Unterlagen durchgeführt.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Tabelle 4-49: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>		
Phase-III-Studien		
1	ALTERNATIVE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1119 - Study of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular (CV) Risk, Who Are Intolerant to Statins (Odyssey Alternative) (NCT01709513). Stand des Eintrags: 29.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709513	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
2	MONO Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11716 U1111-1124-1167 - Efficacy and Safety of Alirocumab SAR236553 (REGN727) Versus Ezetimibe in Patients With Hypercholesterolemia (NCT01644474). Stand des Eintrags: 07.07.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644474	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
3	CHOICE II Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Efc13786 2013-002659-14 U1111-1146-3517 - Phase III Study To Evaluate Alirocumab in Patients With Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin (ODYSSEY CHOICE II) (NCT02023879). Stand des Eintrags: 17.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023879	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
4	OUTCOMES Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11570 2011-005698-21 U1111-1127-4323 - ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01663402). Stand des Eintrags: 24.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663402	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
5	CHOICE I Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2013): R727-CI-1308 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia (ODYSSEY CHOICE 1) (NCT01926782). Stand des Eintrags: 05.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926782	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
6	OLE Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Lts13463 2013-002572-40 U1111-1143-3810 - Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab (NCT01954394). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954394	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
7	EFC13672 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): Efc13672 U1111-1115-7486 - Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (NCT02107898). Stand	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 23.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107898	
8	LPS14245 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2015): Lps14245 2015-000620-28 U1111-1163-0984 - Safety, Tolerability, and Effect of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying Therapies (NCT02476006). Stand des Eintrags: 26.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476006	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
9	EFC14074 Sanofi (2014): Efc14074 U1111-1157-3294 - Evaluation of Alirocumab in Addition to Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia in South Korea and Taiwan (NCT02289963). Stand des Eintrags: 05.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289963	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
10	FH I Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc12492 U1111-1121-4275 2011-005109-56 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01623115). Stand des Eintrags: 06.03.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623115	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
11	FH II Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1112 - Study of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) (NCT01709500). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709500	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
12	HIGH FH Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc12732 U1111-1128-5459 2012-001096-37 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY High FH) (NCT01617655). Stand des Eintrags: 06.03.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617655	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
13	COMBO I Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11568 U1111-1121-4356 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia (ODYSSEY Combo I) (NCT01644175). Stand des Eintrags: 09.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644175	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
14	COMBO II Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11569 U1111-1121-4315 2011-004130-34 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Combo II) (NCT01644188). Stand des Eintrags: 25.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644188	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
15	LONG TERM Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Lts11717 2011-002806-59 U1111-1121-3928 - Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term) (NCT01507831). Stand des Eintrags: 23.12.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507831	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
16	OPTIONS I Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1110 - Study of the Efficacy and Safety of REGN727 (SAR236553) in Combination With Other Lipid-modifying Treatments (LMT) (NCT01730040). Stand des Eintrags: 29.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730040	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
17	OPTIONS II Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1118 - Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) added-on to Rosuvastatin Versus Other Lipid Modifying Treatments (LMT) (NCT01730053). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730053	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
Phase-II-Studien		
18	DFI11565 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Dfi11565 U1111-1116-5252 - Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol on Stable Atorvastatin Therapy (NCT01288443). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288443	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
19	CL-1003 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2011): R727-CI-1003 - Study of the Safety and Efficacy of REGN727(SAR236553) in Patients With HeFH Hypercholesterolemia (NCT01266876). Stand des Eintrags: 20.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266876	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
20	DFI12361 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Dfi12361 U1111-1134-4749 - Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) in Patients With Primary Hypercholesterolemia on Stable Atorvastatin Therapy (NCT01812707). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812707	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
21	DFI11566 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Dfi11566 U1111-1117-9994 - Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) When Co-administered With Atorvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol \geq 100 mg/dL (NCT01288469). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288469	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
22	CL-1032 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1032 - Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of REGN727 (SAR236553) in Patients With Hypercholesterolemia (NCT01576484). Stand des Eintrags: 30.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576484	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
23	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1018 - A Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With ADH and GOFm of the PCSK9 Gene or LOFm of the apoB Gene (NCT01604824). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604824	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
Phase-I-Studien		
24	NCT01785329 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Bdr13362 2012-005005-40 U1111-1134-2618 - Pharmacokinetic of Alirocumab SAR236553 (REGN727) Administered Subcutaneously at 3 Different Injection Sites in Healthy Subjects (NCT01785329). Stand des Eintrags: 16.08.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785329	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
25	NCT01723735 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Pkd12910 U1111-1131-3203 2012-003049-13 - Effect of Alirocumab SAR236553 (REGN727) Administered on Top of Ezetimibe or Fenofibrate on Lipid Profiles in Healthy Subjects (NCT01723735). Stand des Eintrags: 26.08.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723735	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
26	NCT01670734 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Pop12671 2012-002292-33 U1111-1129-0248 - Pharmacokinetic and Tolerability of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Patients With Hepatic Impairment and in Healthy Subjects (NCT01670734). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670734	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
27	NCT01443650 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Pkd12275 U1111-1120-0670 - Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics in Different Single-Dose Treatments of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Healthy Subjects (NCT01443650). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443650	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
28	NCT01448239 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Pkd12010 U1111-1118-2935 - Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study After a Single Dose Subcutaneous Treatment of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448239). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448239	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
29	NCT01448304 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Pkd12011 U1111-1119-3056 - Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448304). Stand des Eintrags: 27.01.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448304	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
30	NCT01448317 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Tdu12190 U1111-1118-1213 - Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Japanese Healthy Volunteers (NCT01448317). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448317	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
31	NCT01959971 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Pdy13670 U1111-1141-4567 - Effect of Alirocumab on Lipid Metabolism in Adults With Elevated LDL-Cholesterol (NCT01959971). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959971	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
32	NCT01161082 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-1001 - Ascending Multi-dose Study of REGN727(SAR236553) With and Without Concomitant Atorvastatin (NCT01161082). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161082	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
33	NCT01074372 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-0904 - Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727 (SAR236553) in Healthy Volunteers (NCT01074372). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074372	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
34	NCT01026597 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2009): R727-CI-0902 - Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727(SAR236553) in Healthy Volunteers (NCT01026597). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026597	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
ICTRP		
Phase-III-Studien		
1	ALTERNATIVE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1119 - A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients With Primary Hypercholesterolemia Who Are Intolerant to Statins (NCT01709513). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709513	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
2	ALTERNATIVE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2013): R727-CI-1119;105574 - A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins - Odyssey - Alternative (EUCTR2012-001221-27-NO). Stand des Eintrags: 15.07.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27	
3	MONO Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1124-1167;Efc11716 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy And Safety of SAR236553/REGN727 Over 24 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia (NCT01644474). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644474	A3 (Vergleichs-therapie nicht wie definiert)
4	MONO Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11716 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia (EUCTR2011-001424-38-BE). Stand des Eintrags:	

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	07.10.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001424-38	
5	CHOICE II Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Efc13786 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin - ODYSSEY CHOICE II (EUCTR2013-002659-14-BE). Stand des Eintrags: 17.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002659-14	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
6	OUTCOMES Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): 2011-005698-21;U1111-1127-4323;Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (NCT01663402). Stand des Eintrags: 06.10.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01663402	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
7	OUTCOMES Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (SLCTR/2013/034). Stand des Eintrags: 13.10.2015. Zugriff: 22.10.2015. URL: http://trials.slctr.lk/trials/202	
8	CHOICE I Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2013): R727-CI-1308 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients With Primary Hypercholesterolemia (NCT01926782). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01926782	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
9	CHOICE I Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2013): R727-CI-1308 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia - ODYSSEY CHOICE (EUCTR2013-002343-29-GB). Stand des Eintrags: 04.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002343-29	
10	OLE Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2013-002572-40;U1111-1143-3810;Lts13463 - Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT01954394). Stand des Eintrags: 31.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01954394	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
11	EFC13672 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): U1111-1115-7486;Efc13672 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid Modifying Therapy (NCT02107898). Stand des Eintrags: 06.10.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02107898	
12	LPS14245 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2015): 2015-000620-28;U1111-1163-0984;Lps14245 - A Multi-country, Multicenter, Single-arm, Open-label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on Atherogenic Lipoproteins in High Cardio-vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying Therapies (NCT02476006). Stand des Eintrags: 21.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476006	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
13	EFC14074 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): U1111-1157-3294;Efc14074 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy in South Korea and Taiwan (NCT02289963). Stand des Eintrags: 19.10.2015. Zugriff: 22.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02289963	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
14	FH I Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1121-4275;2011-005109-56;Efc12492 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01623115). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01623115	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
15	FH II Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01709500). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709500	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
16	FH II Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1112;105574 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy - Odyssey FH II (EUCTR2012-001222-95-GB). Stand des Eintrags: 04.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
17	HIGH FH Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1128-5459;2012-001096-37;Efc12732 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C Higher or Equal to 160mg/dL With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01617655). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL:	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01617655	
18	COMBO I anofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1121-4356;Efc11568 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01644175). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644175	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
19	COMBO II Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1121-4315;2011-004130-34;Efc11569 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (NCT01644188). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01644188	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
20	LONG TERM Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): 2011-002806-59;U1111-1121-3928;Lts11717 - Long-term Safety and Tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid Modifying Therapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (NCT01507831). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01507831	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
21	OPTIONS I Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin Versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin Versus Atorvastatin Dose Increase Versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who Are Not Controlled on Atorvastatin (NCT01730040). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730040	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
22	OPTIONS I Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1110;105574 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin - Odyssey Options I (EUCTR2012-002344-24-DE). Stand des Eintrags: 27.10.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24	
23	OPTIONS II Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin Versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who Are Not Controlled on Rosuvastatin (NCT01730053). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730053	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
24	OPTIONS II Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1118;105574 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727	

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin - Odyssey Options II (EUCTR2012-002333-11-DE). Stand des Eintrags: 27.10.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11	
Phase-II-Studien		
25	DFI11565 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1116-5252;Dfi11565 - A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Five Doses and Two Dose Regimens of SAR236553 Over 12 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol = 100 mg/dL (= 2.59 mmol/L) on Ongoing Stable Atorvastatin Therapy (NCT01288443). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288443	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
26	CL-1003 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CL-1003 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study of the Safety and Efficacy of REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT01266876). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266876	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
27	DFI12361 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): U1111-1134-4749;Dfi12361 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Three Doses of SAR236553 (REGN727) Over 12 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol =100 mg/dL (=2.59 mmol/L) on Ongoing Stable Atorvastatin Therapy (NCT01812707). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01812707	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
28	DFI11566 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1117-9994;Dfi11566 - A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Fixed Dose/Dose Regimen, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of SAR236553 When Co-administered With 80 mg of Atorvastatin Over 8 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol = 100 mg/dL (=2.59 mmol/L) on Atorvastatin 10 mg (NCT01288469). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288469	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
29	CL-1032 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CL-1032 - A Phase 2, Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of REGN727 Administered by Subcutaneous Injection in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT01576484). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01576484	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
30	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CL-1018 - A Phase 2 Pilot Study With a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of Alirocumab in Patients With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Alleles of the PCSK9 Gene or Loss-of-Function Mutations in 1 or More Alleles of the Apolipoprotein B Gene (NCT01604824). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01604824	
31	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1018 - A Phase 2 Pilot Study with a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of REGN727 in Patients with Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both Alleles of the PCSK9 Gene (EUCTR2011-004308-39-FR). Stand des Eintrags: 10.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004308-39	
Phase-I-Studien		
32	NCT01785329 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2012-005005-40;U1111-1134-2618;Bdr13362 - A Randomized Study of the Relative Bioavailability, Pharmacodynamics, Safety of SAR236553 (REGN727) After Single Subcutaneous Administration at 3 Different Injection Sites in Healthy Subjects (NCT01785329). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01785329	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
33	NCT01723735 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1131-3203;2012-003049-13;Pkd12910 - A Randomized, Partial Blind, 3 Parallel Groups Study of the Pharmacodynamic Profile of SAR236553 (REGN727) Administered as Multiple Subcutaneous Doses, Either Alone or on Top of Ezetimibe or Fenofibrate Administered as Multiple Oral Doses in Healthy Subjects (NCT01723735). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01723735	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
34	NCT01670734 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): 2012-002292-33;U1111-1129-0248;Pop12671 - An Open-Label, Pharmacokinetic and Tolerability Study of SAR236553/REGN727 Given as a Single SC Dose in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment, and in Matched Subjects With Normal Hepatic Function (NCT01670734). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01670734	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
35	NCT01443650 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1120-0670;Pkd12275 - A Randomized Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics After Different Single-Dose Subcutaneous Treatments of SAR236553/REGN727 in Healthy Subjects (NCT01443650). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01443650	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
36	NCT01448239 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1118-2935;Pkd12010 - Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study After a Single Dose Subcutaneous Treatment of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448239). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448239	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
37	NCT01448304	A1 (Patientenpopulation

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1119-3056;Pkd12011 - Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448304). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448304	nicht wie definiert)
38	NCT01448317 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1118-1213;Tdu12190 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered SAR236553 in Japanese Healthy Male Subjects (NCT01448317). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448317	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
39	NCT01959971 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): U1111-1141-4567;Pdy13670 - A Phase 1 Study of the Effects of Subcutaneous Doses of Alirocumab on Lipid and Lipoprotein Metabolism in Adults With Mildly Elevated LDL-Cholesterol (NCT01959971). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959971	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
40	NCT01161082 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-1001 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single to Multi-Dose Study of Safety, Tolerability, and Bioeffect of Subcutaneously Administered REGN727 in Patients With and Without Concomitant Atorvastatin (NCT01161082). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161082	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
41	NCT01074372 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-0904 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability and Bioeffect of Subcutaneously Administered REGN727 in Healthy Volunteers (NCT01074372). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074372	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
42	NCT01026597 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2009): R727-CI-0902 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single-Dose Study of the Safety, Tolerability and Bioeffect of Intravenously Administered REGN727 in Healthy Volunteers (NCT01026597). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01026597	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
EU-CTR		
Phase-III-Studien		
1	ALTERNATIVE Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1119 - A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins (2012-001221-27). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
2	MONO Sanofi (2012): Efc11716 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of	A3 (Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia (2011-001424-38). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001424-38	nicht wie definiert)
3	CHOICE II Sanofi (2013): Efc13786 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin (2013-002659-14). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002659-14	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
4	OUTCOMES Sanofi (2012): Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (2011-005698-21). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
5	CHOICE I Regeneron Pharmaceuticals (2013): R727-CI-1308 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia (2013-002343-29). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002343-29	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
6	OLE Sanofi (2013): Lts13463 - Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (2013-002572-40). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002572-40	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
7	LPS14245 Sanofi (2015): Lps14245 - A Multi-Country, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on atherogenic lipoproteins in High Cardio-Vascular Risk Patients With Sever (2015-000620-28). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000620-28	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
8	FH I Sanofi (2012): Efc12492 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequat (2011-005109-56). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005109-56	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
9	FH II Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with their Lipid-Modifying Therapy (2012-001222-95). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95	
10	HIGH FH Sanofi (2012): Efc12732 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553 (REGN727) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160 mg/dL with Their Lipid-Modifying Therapy (2012-001096-37). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001096-37	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
11	COMBO II Sanofi (2012): Efc11569 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Statin Therapy (2011-004130-34). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004130-34	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
12	LONG TERM Sanofi (2012): Lts11717 - Long-term safety and tolerability of REGN727 SAR236553 in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (2011-002806-59). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002806-59	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
13	OPTIONS I Regeneron Pharmaceuticals (2013): R727-CI-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients who are not Controlled on Atorvastatin (2012-002344-24). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
14	OPTIONS II Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin (2012-002333-11). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
Phase-II-Studien		
15	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1018 - A Phase 2 Pilot Study with a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of REGN727 in Patients with Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Func (2011-004308-39). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004308-39	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
<i>PharmNet.Bund</i>		
Phase-III-Studien		
1	<p>OUTCOMES</p> <p>Sanofi (2011): EFC115750 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (2011-005698-21). Zugriff: 06.10.2015. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
2	<p>COMBO II</p> <p>Sanofi (2011): EFC11569 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (2011-004130-34). Zugriff: 06.10.2015. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
3	<p>LONG TERM</p> <p>Sanofi (2011): LTS11717 - Long-term safety and tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (2011-002806-59). Zugriff: 06.10.2015. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
4	<p>OPTIONS I</p> <p>Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CL-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin (2012-002344-24). Zugriff: 06.10.2015. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
5	<p>OPTIONS II</p> <p>Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CL-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin (2012-002333-11). Zugriff: 06.10.2015. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-50 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 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ESCAPE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Untersuchung der Auswirkung von 150 mg Alirocumab alle zwei Wochen auf die Frequenz der Apherese-Behandlungen bei heFH-Patienten, die wöchentlich oder alle zwei Wochen mit Apherese behandelt werden.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der Apherese-Frequenzen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab-Arm. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele: Untersuchung der Auswirkung von 150 mg Alirocumab alle zwei Wochen auf die LDL-C-Werte und andere Lipidparameter bei heFH-Patienten, die wöchentlich oder alle zwei Wochen mit Apherese behandelt werden. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von 150 mg Alirocumab alle zwei Wochen auf die LDL-C-Werte und andere Lipidparameter bei heFH-Patienten, die wöchentlich oder alle zwei Wochen mit Apherese behandelt werden. Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in diesen Patienten. Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs) Bestimmung der PK von Alirocumab.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Alirocumab:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit heFH*, die wöchentlich oder alle zwei Wochen mit LDL-Apherese behandelt werden** <p>*Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die klinische Diagnose kann entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein.</p> <p>**LDL-Apherese seit mindestens 8 Wochen, erlaubte Methoden: Kaskadenfiltration, Immunadsorption, heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation, Adsorption an Dextransulfat,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>LDL-Hämoperfusion und LDL-Hämoperfusion Liposorber D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung • Fähigkeit, Fragebögen zu verstehen und auszufüllen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hoFH-Diagnose • Keine stabile LMT-Therapie für mindestens acht Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Keine statbile LDL-Apherese-Behandlungen für mindestens acht Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • LDL-Apherese in einem anderen Turnus als QW oder Q2W • Beginn eines neuen Trainingsprogramms innerhalb von acht Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Beginn einer neuen Diät innerhalb von acht Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens acht Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Einnahme einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie, wenn die Thyroxin-Dosierung nicht seit mindestens 12 Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) stabil ist und der TSH-Wert bei der Screening-Visite (Woche -2) nicht im Normbereich liegt • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%) • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0) und keine geplante Änderung) • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche - 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Hämorrhagischer Schlaganfall • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom) • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dL (>4,52 mmol/L); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m² nach MDRD-Gleichung (berechnet durch Zentrallabor); Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimitteltzubereitung • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)" http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wird in 15 aktiven Zentren in 3 Ländern durchgeführt: Deutschland, Kanada, USA.</p> <p>Ein Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) berät den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, ist verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüft die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee ist verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüfen Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet werden, und sprechen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, ist verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhalten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Placebo werden in identischen Fertigspritzen in einem Autoinjektor bereitgestellt und durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p>Alirocumab:</p> <p>Sterile Lösung mit einer Konzentration von 150 mg/ml in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 18 <p>Placebo:</p> <p>Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 18 <p>Begleitmedikation:</p> <p>Alle Patienten können eine LMT erhalten, wenn diese seit mindestens acht Wochen vor Screening-Visite in stabiler Dosierung eingenommen wurde. Zu den erlaubten LMT gehören: Statine, Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fibrate, Nahrungsergänzungsmittel (z.B. roter Hefereis).</p> <p>Die LMT sollte ebenso wie die Diät und Trainingsprogramme stabil beibehalten werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apherese-Frequenz in Woche 7-18, normalisiert durch die Anzahl der geplanten Apheresebehandlungen basierend auf dem individuellen Behandlungsplan zu Beginn der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 6 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (vor Apherese) • Standardisierte Apherese-Frequenz in Woche 15-18 • Prozentuale Änderung der ApoB-, non-HDL-C-, Gesamtcholesterin- und ApoA1-Werte nach 6 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten (vor Apherese) • Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 6 Wochen • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 6 Wochen • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 18 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (vor Apherese) • Prozentuale Änderung der ApoB-, non-HDL-C-, Gesamtcholesterin- und ApoA1-Werte nach 18 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten (vor Apherese) • Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 18 Wochen • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 18 Wochen • Änderung des W-BQ22-Index nach 18 Wochen • Prozentuale Änderung der Lp(a)-, HDL-C- und TG-Werte nach 6 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten (vor Apherese) • Prozentuale Änderung der Lp(a)-, HDL-C- und TG-Werte nach 18 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten (vor Apherese) • Anteil der Patienten, die nach 6 Wochen einen LDL-C-Wert <200 mg/dl, <130 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl (vor Apherese) erreichen • Anteil der Patienten, die nach 18 Wochen einen LDL-C-Wert <200 mg/dl, <130 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl (vor Apherese) erreichen • Rohwerte, prozentuale und absolute Änderung des LDL-C und anderer Lipidparameter von Baseline zu jeder Visite (vor und nach Apherese)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 63 Patienten (42 Patienten mit Alirocumab und 21 mit Placebo) hätte eine 85 %ige Power, um einen Unterschied in der Apherese-Frequenz von 33 % mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 40 %).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Der Sponsor kann die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch sind u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Stratifizierung nach: Apherese-Frequenz (QW/Q2W) und Lp(a)-Wert (normal/erhöht).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
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?	zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung
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?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. • mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert bestimmt wurden. Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden ausgewertet wie randomisiert.</p> <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben (Safety-Population) und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens erhoben wurde. <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>Primärer Endpunkt: Die standardisierte Apherese-Frequenz wird in der ITT-Population mittels <i>ranked</i> ANCOVA-Modell berechnet. Das Modell enthält als feste Effekte die Randomisierungsstrata (Apherese-Frequenz laut Behandlungsplan, Lp(a)-Ausgangswert) sowie als Kovariate den LDL-C-Ausgangswert. Der mediane Behandlungsunterschied und das 95% Konfidenzintervall ergeben sich aus der Hodges-Lehmann-Schätzung bzw. dem verteilungsfreien Konfidenzintervall nach Moses.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der Apherese-Frequenzen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab-Arm. Folgende Hypothese soll getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte werden mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthält als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata, Zeitpunkt, die Interaktionsterme <i>Behandlung*Zeitpunkt</i> und <i>Strata*Zeitpunkt</i>, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und <i>Ausgangswert*Zeitpunkt</i>. Das Modell liefert nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten <i>Contrast Statements</i> wird der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) werden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wird von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wird ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Standardfehler (SE), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte werden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte werden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten werden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate wird verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Placebo, 95% Konfidenzintervall und p-Wert werden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich ist (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), werden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die standardisierte Apherese-Frequenz von Woche 15 bis 18 wird mittels <i>ranked</i> ANCOVA-Modell ermittelt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte werden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgt eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reicht von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) plus 70 Tage (10 Wochen).</p> <p>Statistische Auswertung der Lebensqualität:</p> <p>Die Veränderung des allgemeinen Wohlbefindens nach 18 Wochen wird mittels Veränderung der W-BQ22-Scores (Summe der 4 Domänen bzw. 22 Fragen) ermittelt. Dafür wird ein ANCOVA-Modell mit den festen Effekten Randomisierungsstrata (Apherese-Frequenz laut Behandlungsplan, Lp(a)-Ausgangswert) und Behandlungsgruppe sowie der LDL-C-Ausgangswert als Kovariate. Fehlende Werte werden mittels LOCF-Ansatz ersetzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist keine Abgabe zu weiteren geplanten Analysen möglich.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären	a) Gesamtpopulation n=62 b) k.A. (noch laufende Studie) c) k.A. (noch laufende Studie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k.A. (noch laufende Studie)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	03/2015 - voraussichtlich 02/2016 geplanter Datenschnitt für die Auswertung des primären Endpunkts: 11/2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Die Studie ODYSSEY ESCAPE war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Aus diesem Grund liegen keine Informationen zum Patientenfluss vor.

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.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Unterlagen können keine Angaben zu relevanten Verzerrungsaspekten der Studie und der Endpunkte gemacht werden.

Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

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

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

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:
