

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 B

Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	49
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.2.3 Relevante Populationen – RCT	62
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT	65
4.3.1.3.1.1 Morbidität: Änderung des LDL-C-Wertes	66
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	70
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse	75

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	90
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	95
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	97
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	97
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	97
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	97
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	98
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	98
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	100
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	101
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	102
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	102
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	103
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	104
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	105
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	106
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	106
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	106
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	111
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	111
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	111
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	111
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	112
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	112
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	113
4.7	Referenzliste.....	113
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		119
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		123
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		126
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		127
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		142

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 158
Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen - Studie ODYSSEY CHOICE II..... 172

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des kausalen Zusammenhangs von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion	36
Tabelle 4-3: Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt LDL-Senkung	43
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen (Anteil der Patienten mit LMT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Darstellung der relevanten Studienpopulationen – RCT	62
Tabelle 4-15: Darstellung der relevanten Patientenpopulationen – RCT	63
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-17: Matrix der Vergleichstherapien in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-18: Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes	66
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-20: Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	70
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse zu den Ergebnissen der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24).....	74
Tabelle 4-25: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	75
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-28: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Darstellung)	79
Tabelle 4-30: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-31: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-32: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-33: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Gesamtrate skelettmuskelassoziierte Ereignisse nach MedDRA SOC (identifiziert durch CMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	84
Tabelle 4-35: Ergebnisse für skelettmuskelassoziierte Ereignisse nach SOC (identifiziert durch CMQ), die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-36: Ergebnisse für skelettmuskelassoziierte Ereignisse nach SOC (identifiziert durch CMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-38: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (I)	92
Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (II).....	92
Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse nach zusätzlicher LMT-Behandlung – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	93

Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse nach Region– Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	94
Tabelle 4-43: Subgruppenanalyse nach moderater Niereninsuffizienz – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	95
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	98
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	99
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	100
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	102
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	102
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	103
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Alirocumab (ODYSSEY ALTERNATIVE)	109
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	111
Tabelle 4-55: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	120
Tabelle 4-56: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	121
Tabelle 4-57: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane ⁴²	121
Tabelle 4-58: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	124
Tabelle 4-59: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY ALTERNATIVE	143
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY ALTERNATIVE	159
Tabelle 4-62 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-63 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-64 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-65 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176

Tabelle 4-66 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-67 (Anhang): Darstellung der relevanten Populationen – RCT.....	178
Tabelle 4-68 (Anhang): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-69 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-70 (Anhang): Matrix der Vergleichstherapien in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-71 (Anhang): Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes.....	181
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-74 (Anhang): Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen.....	184
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-76 (Anhang): Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-77 (Anhang): Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	187
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-79 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-80 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-81 (Anhang): Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-82 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-83 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY CHOICE II ..	195

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY CHOICE II..... 207

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die Senkung von LDL-C durch Statine (modifiziert nach [14])	32
Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die LDL-C-Senkung durch Statine, Ezetimib, Alirocumab und Evolocumab (modifiziert nach [14]).....	34
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY ALTERNATIVE	58
Abbildung 4-5: Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes getrennt nach Alirocumab-Dosis (Studie ALTERNATIVE)	60
Abbildung 4-6: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in der Studie ALTERNATIVE	68
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE	157
Abbildung 4-8: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY CHOICE II.	178
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator	182
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, OR	185
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR	186
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR.....	193
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR.....	193
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR.....	193
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR.....	193
Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie ODYSSEY CHOICE II.....	206

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 B umfasst Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statintoleranz).

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** für das Teilanwendungsgebiet B lautet gemäß G-BA-Beratung „andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie“.

Daraus ergibt sich folgende **Fragestellung**: Welchen Zusatznutzen hat Alirocumab begleitend zu einer Diät mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „andere Lipidsenker als Monotherapie“ bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einer Statintoleranz, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) im Rahmen von RCT?

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet B wurde eine zulassungsrelevante Phase-III-Studie (RCT) herangezogen (ODYSSEY ALTERNATIVE)¹. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

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

¹ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien mit erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und einer diagnostizierten Statintoleranz, die mit Alirocumab gemäß Fachinformation behandelt wurden. In den Studien sollte mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) berichtet sein. Die Studiendauer sollte mindestens 6 Monate betragen.

Die Vergleichstherapie sollte ein anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie oder in Kombination sein. Die Rationale für die zusätzliche Berücksichtigung der Kombinationstherapie ist das zugelassene Anwendungsgebiet von Alirocumab. Laut Fachinformation kann Alirocumab sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit weiteren Lipidsenkern verordnet werden [1]. Aus Sicht von Sanofi ist der Vergleich von Patienten, die Alirocumab +/- weitere LMT erhalten haben, versus Patienten, die eine andere lipidsenkende Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben, medizinisch sinnvoll und entspricht sowohl den Leitlinien als auch den Behandlungsgewohnheiten in der Versorgungsrealität zahlreicher Länder.

Die Einschlusskriterien sind ausführlich in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte auf Studienebene und für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben (detaillierte Darstellung im Anhang 4-F).

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien von Alirocumab wurde ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Die Darstellung und Bewertung der Studien erfolgte entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (Anhang 4-E).

Die Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden in Abschnitt 4.3.1 in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und beschrieben.

Abschließend wurde eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen wurde der Zusatznutzen sowie dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit bestimmt und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab mit oder ohne weitere LMT (Alirocumab_{±LMT}) mit Ezetimib mit oder ohne weitere LMT (Ezetimib_{±LMT}) verglichen (Label-konforme Population). Zusätzlich wurden die Vergleiche Alirocumab_{Mono} vs. Ezetimib_{Mono} (zVT-konforme Population) sowie Alirocumab_{±LMT} vs. Ezetimib_{Mono} (Label- und zVT-konforme Population) dargestellt, um die Anforderungen der vom G-BA festgelegten zVT zu erfüllen.

Es wurden Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit erhoben. Daten zur Mortalität wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse ausgewertet. Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

Morbidität

Änderung des LDL-C-Wertes

Unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation (±LMT oder Mono) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 Wochen. Der absolute Unterschied in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C betrug in der Label-konformen Population nach 24 Wochen Behandlung -30,4 % [95% KI: -36,6;-24,2]. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g von -1,26 [95% KI: -1,51;-1,00] belegt, dass es sich um einen großen und somit klinisch relevanten Effekt handelt. In der zVT-konformen Population (Hedges' g: -1,03 [95 % KI: -1,36; -0,70]) sowie Label- und zVT-konformen Population (Hedges' g: -1,14 [95 % KI: -1,45; -0,84]) zeigte sich auf Basis sehr ähnlicher LDL-C-Werte ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Alirocumab gegenüber Ezetimib.

Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation (±LMT oder Mono) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 Wochen erreicht haben.

In der Label-konformen Population wurde im Vergleich von Alirocumab_{±LMT} zu Ezetimib_{±LMT} eine statistisch signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 43 Prozentpunkte und ein Odds Ratio von 19,5 [95% KI: 6,9; 55,2] erreicht. In der zVT-konformen Population wurde durch Alirocumab_{Mono} versus Ezetimib_{Mono} eine statistisch signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 33 % und ein Odds Ratio von 11,3 [95% KI: 3,0; 42,1] erreicht. In der Label- und zVT-konformen Population war eine Überlegenheit von Alirocumab_{±LMT} zu Ezetimib_{Mono} in der gleichen Größenordnung wie der Label-konformen Population zu beobachten.

Sicherheit

Die Gesamtraten der UE in den einzelnen Patientenpopulationen waren annähernd vergleichbar. Der Großteil der in den Studien dokumentierten unerwünschten Ereignisse war von milder oder moderater Schwere. Der Anteil der Patienten mit UE schwerer Ausprägung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

SUE waren insgesamt selten. Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Patientengruppen waren vergleichbar, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Alirocumab und Ezetimib konnten nicht nachgewiesen werden. UE mit Todesfolge traten nicht auf.

Bezüglich der Rate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für Alirocumab_{±LMT} gegenüber Ezetimib_{±LMT}. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. UEBI wurden, mit Ausnahme der skelettmuskellosoziierten Ereignisse, bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens lokaler Reaktionen der Injektionsstelle, neurokognitiver und ophthalmologischer Ereignisse. Leberschäden und hämolytische Anämie traten nicht auf. Kardiovaskuläre Ereignisse traten nur sehr selten auf und es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend lässt sich kein Vorteil bzw. Nachteil einer Behandlung ableiten, sodass ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Alirocumab und Ezetimib angenommen werden kann.

Subgruppenanalysen

Es wurden verschiedene Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen“ (LDL-C-Senkung) a priori definiert und durchgeführt. Im Hinblick auf die Interaktionstests deuteten einige p-Werte auf einen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zwischen den entsprechenden Gruppen hin. Bei näherer Betrachtung konnte jedoch für keine Subgruppe ein Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Effektmodifikation abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Morbidität

Die Behandlung mit Alirocumab führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt.

Bezüglich der Reduktion der LDL-C-Werte sowie der Erreichung der LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikos, zeigte Alirocumab eine deutliche Überlegenheit gegenüber Ezetimib. Somit führt eine Behandlung mit Alirocumab zu einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome (LDL-C).

Gemäß § 5 Abs. 7 ergibt sich für den Endpunkt Morbidität aufgrund der Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib.

Sicherheit

Alirocumab ist in Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der kardiovaskulären Ereignisse, der skelettmuskelassoziierten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib vergleichbar. Ereignisse mit Todesfolge sind in der Studie ALTERNATIVE nicht aufgetreten.

Ein Zusatznutzen/größerer Schaden von Alirocumab beim Endpunkt Sicherheit ist zusammenfassend **nicht belegbar**.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der multinationalen Studie ODYSSEY ALTERNATIVE bestand zu 90 % aus weißen Studienteilnehmern.

In der Studie wird die laut Fachinformation relevante Zielpopulation durch die Studienpopulation abgebildet: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt. Die betrachteten LDL-C-Zielwerte entstammen europäischen Leitlinien und sind somit für den deutschen Versorgungsalltag relevant [2, 3]. Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in der Studie erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Morbidität und Sicherheit ergibt sich für Alirocumab ein beträchtlicher Zusatznutzen. Es konnte bezüglich einzelner Endpunkte der Morbidität – der Erreichung der LDL-C-Zielwerte und der relativen LDL-C-Senkung – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib abgeleitet werden. Die Daten zum Endpunkt Sicherheit zeigen keinen Unterschied zwischen Alirocumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden anhand der Studie ALTERNATIVE abgeleitet. Es handelt sich dabei um eine Phase-III-Studie, welche der Evidenzstufe Ib entspricht, und für die von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und damit von einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden kann. Die qualitative Ergebnissicherheit wird somit als Hinweis bewertet.

Zusammenfassend ergibt sich im Teilanwendungsgebiet B für Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt.

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 4B bezieht sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab (Praluent[®]) zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer (heterozygot familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie begleitend zu einer Diät als Monotherapie oder zusätzlich zu einer bestehenden, statinfreien, lipidmodifizierenden Therapie bei Patienten mit einer Statinintoleranz (**Patientenpopulation**) [1]. Gemäß G-BA Beratungsgespräch handelt es sich dabei um Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt [4].

Die **Intervention** Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper, der als Injektionslösung (Fertigpen oder Fertigspritze²) alle zwei Wochen in einer Wirkstärke von 75 mg bzw. 150 mg subkutan verabreicht wird. Gemäß Fachinformation **muss** Alirocumab im Teilanwendungsgebiet B begleitend zu einer Diät und **kann** zusätzlich zu anderen, lipidsenkenden Therapieprinzipien verabreicht werden [1].

² In Deutschland wird Alirocumab lediglich als Injektionslösung in einem Fertigpen in den Verkehr gebracht.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) für Teilanwendungsgebiet B gemäß G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 lautet „andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie“ [4].

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

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

Welchen Zusatznutzen hat Alirocumab begleitend zu einer Diät mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „andere Lipidsenker als Monotherapie“ bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einer Statintoleranz, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Morbidität, 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.

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 und einer Statinintoleranz	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet B
Intervention	2	Alirocumab (Wirkstärke 75 mg oder/und 150 mg alle zwei Wochen, subkutan) begleitend zu einer Diät; entweder als Monotherapie oder in Kombination mit statinfreien, lipidsenkenden Therapieprinzipien	Intervention nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die empfohlene Dosierung sowie die mögliche Mono- oder Kombinationsbehandlung laut Fachinformation (FI) von Alirocumab [1]
Vergleichstherapie	3	andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie oder in Kombination	Vergleichstherapie nicht wie definiert	<u>Monotherapie:</u> zVT gemäß Beratungsgespräch vom 15.04.2015 (2015-B-017) [4] <u>Mono und Kombinationstherapie:</u> Von Sanofi im Hinblick auf Leitlinienempfehlungen als medizinisch sinnvoll erachtete zVT (vgl. Modul 3B) [2]
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, doppelblinde Studie.	Studie ist keine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.
Studiendauer	6	Die Studiendauer der Studie beträgt ≥ 6 Monate	Die Studiendauer ist nicht wie definiert	Es handelt sich bei der Hypercholesterinämie um eine chronische Erkrankung mit einer dauerhaften Medikation.
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 (siehe Anforderungen der VerfO)

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 am 06.10.2015 eine Suche 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.

Von der unter Abschnitt 4.2.4 angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die

Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 „andere Lipidsenker als Monotherapie“ 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.

4.2.5.2 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

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

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

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

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 wurden 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
- Gewicht
- BMI
- Anteil der Patienten mit HeFH

Krankheitsgeschichte

- Zeit bis zur Diagnose der Hypercholesterinämie
- Kardiovaskuläre (CV) Vorerkrankung oder Risikofaktor
- Koronare Herzkrankheit (KHK) (wie Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris)
- KHK-Risikoäquivalente (wie ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- Kategorisierung des kardiovaskulären (CV)-Risikos gemäß Einschlusskriterien (sehr hohes CV-Risiko / hohes CV-Risiko)

Die LDL-C-Ausgangswerte werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet B wurden Endpunkte bezüglich Morbidität und Sicherheit untersucht. Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen nicht vor. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und diskutiert.

Endpunkte zur Morbidität

LDL-C-Senkung⁶

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 [2, 3, 5]. Dementsprechend akzeptiert auch die EMA bei der Zulassung neuer LMT die Senkung des LDL-C als primären Wirksamkeitsendpunkt [6].

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 [7], epidemiologischen Studien [8, 9], genetische Studien [10-12] sowie durch zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien (RCT) [13-20] 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

⁶ 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.

von Genen, deren Rolle bei der Regulation des Lipidstoffwechsels bekannt ist [21]. Am häufigsten ist bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) das LDL-Rezeptor-Gen von Mutationen betroffen; so sind beispielsweise mehr als 1700 Mutationen bekannt [22], 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 zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den betroffenen FH-Patienten [23] (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 [10-12, 24]. 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 [12]. 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 [11]. 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 [10]. 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 [11]. 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 [25]. 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 [26]. 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 [27]. 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 [13-20]. 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) [13, 14].

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 [28].⁷ 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.

⁷ 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.

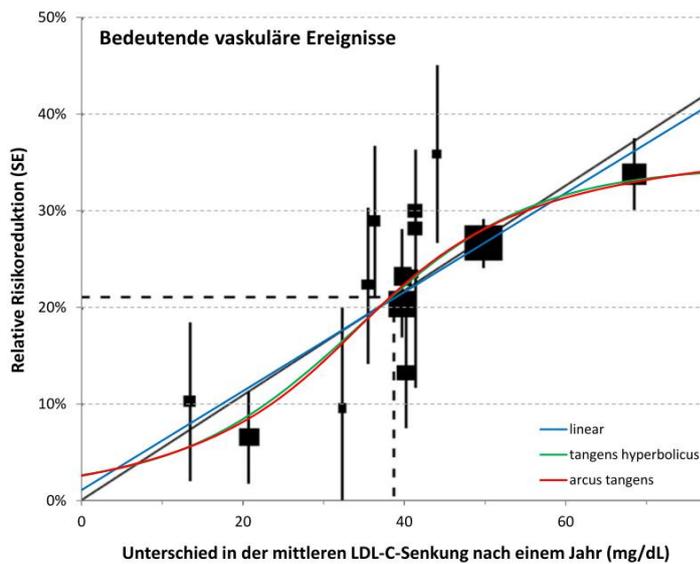


Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse⁸ durch die Senkung von LDL-C durch Statine (modifiziert nach [14])

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 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 [15]. 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

⁸ Vaskuläre Ereignisse: tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation

für kardiovaskuläre Ereignisse eine Senkung des LDL-C zu einer weiteren Risikoreduktion führt [16]. 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 [19, 20]. 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 [29]. 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 [30].

Die Studie IMPROVE-IT ist die erste doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ein Nicht-Statins belegt werden konnte [31]. 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 [32]. 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) [33]. 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.

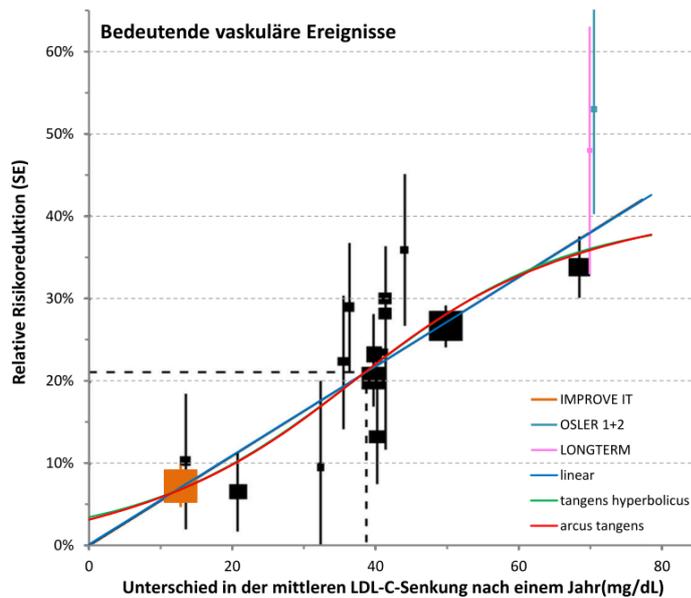


Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse⁹ durch die LDL-C-Senkung durch Statine, Ezetimib, Alirocumab und Evolocumab (modifiziert nach [14])

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 [34]. 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 [35].

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

⁹ 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 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.

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 [36]:

„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.“

Die Patientenrelevanz des Endpunktes „LDL-C-Senkung“ wird auch durch die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bestätigt [36]. 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]	[12]
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 %	[11]
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 %	[10]
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)	[25]
LONG TERM (RCT)	Alirocumab	-62 %	→	50 %	[26]
OSLER I & II (RCT offen)	Evolocumab	-61 %	→	50 %	[27]
CTTC (Meta-Analyse)	Statine	-38,7 mg/dl	→	21 %	[13-16] [17-20]
IMPROVE IT (RCT)	Ezetimib	-15,8 mg/dl	→	6,4 %	[31]
Nicht-medikamentöse Interventionsstudien					
POSCH	Ileum-Bypass-Operation	-37,7 %	→	33 %	[34, 35]

Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“

Die europäischen Leitlinien zur Behandlung von Hypercholesterinämie und Prävention von kardiovaskulären Ereignissen definieren abgestufte LDL-C-Zielwerte für Patienten mit Hypercholesterinämie [2, 3]. Diese Zielwerte basieren auf den oben erläuterten Befunden klinischer Studien und Meta-Analysen, die einen linearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos zeigen. In den Leitlinien werden die jeweiligen Zielwerte in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil des Patienten definiert. Dabei ergeben sich kleine Differenzen zwischen den Leitlinien von 2011 und 2012 in Bezug auf die Gewichtung von Diabetes und Nierenversagen als Risikofaktoren. Für die Planung der ODYSSEY-Studien war die Risikokategorisierung der ESC-Leitlinie von 2011 maßgeblich [2].

Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko gilt laut Leitlinien ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung als Ziel der lipidsenkenden Therapie [2, 3]. Als Patienten mit einem sehr hohen Risiko werden alle Hypercholesterinämie-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, Typ-2- sowie Typ-1-Diabetes mit bestehenden Organschäden, moderatem oder schwerem Nierenversagen oder Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis laut SCORE¹⁰ ≥ 10 % definiert [2] (zur Risikostratifizierung anhand SCORE siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.1).

Für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gilt ein LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2,5 mmol/l) als Ziel der lipidsenkenden Therapie [2, 3]. Als Patienten mit einem hohen Risiko werden alle Hypercholesterinämie-Patienten mit einem ausgeprägten Risikofaktor, wie familiärer Hypercholesterinämie oder schwerem Bluthochdruck, oder Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis laut SCORE ≥ 5 % und < 10 % definiert [2].

Laut Leitlinien sollte für Patienten mit moderatem Risiko ein LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl angestrebt werden. Andererseits sollte eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit moderatem Risiko ab einem LDL-C ≥ 100 mg/dl erwogen werden [2, 3]. Deshalb wurde auch für Patienten mit moderatem Risiko ein LDL-C-Wert von < 100 mg/dl als Ziel festgelegt.

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 ODYSSEY-Studien wurde das Auftreten folgender unerwünschter Ereignisse erhoben:

¹⁰ SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*

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

UE von besonderem Interesse waren skelettmuskelassoziierte unerwünschte Ereignisse, lokale Reaktionen der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, erhöhte Leberenzymwerte, hämolytische Anämie, neurologische Ereignisse, ophthalmologische Ereignisse, Überdosierung und Schwangerschaft.

Weitere besondere UE waren kardiovaskuläre Ereignisse: Todesfälle inklusive Tod infolge koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sowie koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie.

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

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

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.

Für das Teilanwendungsgebiet B lag mit der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE nur eine zulassungsrelevante Phase-III-Studie vor. Eine Meta-Analyse auf Basis zulassungsrelevanter Studien ist daher nicht möglich¹⁴.

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.

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.

¹⁴ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G (**inklusive der Methodik der Meta-Analysen** der Studien ALTERNATIVE und CHOICE II).

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.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Studien

Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen“ erhoben, um die Robustheit des Effektes von Alirocumab nachzuweisen. Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:

- A. **Fehlende Daten:** Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (missing-at-random). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: Tipping-point-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein Pattern-Mixture-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert)
- B. **Randomisierungs-Strata:** MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata
- C. **Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte:** ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums)

Bei allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen konnte der positive Effekt einer Behandlung mit Alirocumab auf den primären Endpunkt bestätigt werden und die Robustheit nachgewiesen werden. Die Daten zu den aufgeführten Analysen sind im Studienbericht dargestellt [37].

Sensitivitätsanalysen bezüglich der Effektmaße von dichotomen Variablen

In den klinischen Studien zu Alirocumab wurden Odds Ratios für den Endpunkt

„Anzahl der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem oder moderatem Risiko, die einen berechneten LDL-Zielwert < 100 mg/dl nach 24 Wochen (52 Wochen) erreicht haben“

auf Basis des a priori definierten logistischen Regressionsmodells bestimmt. Fehlende Werte wurden mittels der multiplen Imputation ersetzt. Da nur Ergebnisse für das Odds Ratio vorlagen, wurden die Ergebnisse für Risk Ratio und Riskodifferenz auf nachfolgend beschriebene Weise aus diesen nachberechnet. Das Basisrisiko r_0 sowie Odds Ratio und zugehöriges Konfidenzintervall aus dem multiplen Imputations-Modell lagen vor. Daraus wurde das Risk Ratio (beziehungsweise die Risikodifferenz) und die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen, durch Einsetzen in folgende Formeln nachberechnet:

$$RR = \frac{OR}{1 - r_0 + r_0 * OR}$$

$$RD = \frac{OR \cdot r_0}{1 - r_0 + r_0 \cdot OR} - r_0.$$

Die Formel zur Berechnung des Risk Ratios wurde aus dem Cochrane-Handbuch (Abschnitt 12.5.4.4.) entnommen, die Formel für die Risikodifferenz wurde analog dazu abgeleitet [38].

Anschließend wurden die p-Werte aus Effektschätzer und Konfidenzintervall berechnet.

Um die Robustheit der Ergebnisse nachzuweisen, wurden Odds Ratio, relative Risiken und Risikodifferenzen auf Basis einer Vierfeldertafel berechnet. Fehlende Werte wurden in diesem Fall durch die LOCF-Methode ersetzt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

4.2.5.4.1 Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges' g)

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertsdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen.

Zur Bestimmung von Hedges' g wurde zuerst Cohens d bestimmt ($d = LSMD/S_{within}$). Dabei wurde zur Bestimmung von S_{within} angenommen, dass die Varianzen über die Gruppen gleich sind. Die Varianz an der zu analysierenden Woche wurde aus der Schätzung der Kovarianzmatrix (entsprechendes Diagonalelement) des MMRM Modells entnommen. Zur Bestimmung des Korrekturfaktors J für Hedges' g wurden die Freiheitsgrade df benutzt, die im MMRM Modell zur Schätzung von S_{within} verwendet wurden.

Waren die Freiheitsgrade $df < 344$ wurde der korrekte Korrekturfaktor verwendet (Kombination von Gamma-Funktionen), ansonsten die in Borenstein beschriebene Approximation $J = 1 - 3/(4df - 1)$.

Die Konfidenzintervallgrenzen für die Schätzung von Hedges' g wurden durch Transformation (Multiplikation mit J/S_{within}) aus den Konfidenzintervallgrenzen der LS-Mean-Difference (LSMD) berechnet.

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.

In den klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden verschiedene Subgruppenanalysen¹⁵ für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen“ (LDL-C-Senkung) zur Identifikation möglicher Effektmodifikatoren a priori definiert:

¹⁵ Alle Subgruppenanalysen basieren auf der Label-konformen Population (entspricht der ITT-Population der Studie) und wurden weder für die zVT-konforme noch für die Label- und zVT-konforme Population berechnet, da eine Subgruppenanalyse von einer Subgruppenanalyse als nicht sinnvoll erachtet wird.

Tabelle 4-3: Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt LDL-Senkung

Studie	Geschlecht	Alter ^a	BMI (< 30 / ≥ 30 kg/m ²)	Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja / nein)	Moderate CKD (ja / nein)	Diabetes (ja / nein)	Basiswert LDL-C ^b	Basiswert HDL-C (< 40 / ≥ 40 mg/dl)	Basiswert TRG (< 150 / ≥ 150 mg/dl)	Basiswert Lp(a) (< 30 / ≥ 30 < 50 / ≥ 50 mg/dl)	Zusätzliche LMT-Behandlung (ja / nein)
ALTERNATIVE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

MI: Myokardinfarkt; CKD: Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; TRG: Triglyceride; Lp(a): Lipoprotein(a); LMT: Lipidmodifizierende Therapie

^a Altersgrenzen: < 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre

^b Grenzen für LDL-C: < 100 / ≥ 100 < 130 / ≥ 130 < 160 / ≥ 160 mg/dl

Die Trennpunkte der Subgruppen wurden wie im Studienprotokoll bzw. SAP angegeben gewählt.

Neben den in Tabelle 4-3 dargestellten geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen, waren für die Studie ALTERNATIVE Subgruppenanalysen nach Rasse und Ethnie geplant. Diese wurden aufgrund des hohen Anteils von weißen Studienteilnehmern (über 90 %) nicht durchgeführt.

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse nach Region durchgeführt und der Interaktions-p-Wert bzw. die Subgruppenergebnisse im Dossier dargestellt.

Für alle weiteren Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll oder SAP a priori festgelegt. Für die frühe Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit (Skelettmuskel-assoziierte unerwünschte Ereignisse) post hoc durchgeführt: Geschlecht, Alter, Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja/nein), Basiswert LDL-C und Region [39]. Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sind für den Nachweis des Zusatznutzens von Alirocumab nicht relevant, da sich in den Subgruppenanalysen kein Beleg für eine klinisch relevante Effektmodifikation ergab. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation.

Für die Berechnung der Subgruppenanalysen wurde das MMRM-Modell um die Interaktionsterme erweitert: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertsdifferenz (LSM) gegen den entsprechenden Komparator mit SE und 95 % KI berechnet. Daneben wurde der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 für jeden Faktor angegeben. Für die Bewertung

möglicher Effektmodifikatoren wurde ein Niveau von $\alpha = 0,05$ des Interaktionstests entsprechend der IQWiG Methodik als Beleg und ein Niveau von $\alpha = 0,20$ als Hinweis auf ein effektmodifizierendes Merkmal gewertet. Wurde nach dieser Methodik in einer Subgruppe signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt (p (Interaktion) $\leq 0,2$), wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

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 möglich¹⁶. 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“¹⁷, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁸ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁹, 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 ist²⁰.

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 Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²¹.

¹⁶ 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.

¹⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁸ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

²⁰ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²¹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere 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.

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 4-4: 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					
ALTERNATIVE	ja	ja ^b	laufend	24 Wochen	Ezetimib 10 Alirocumab 75/150 Q2W Atorvastatin 20
CHOICE I ²¹	nein	ja ^b	abgeschlossen	48 Wochen	Placebo Alirocumab 75 Q2W Alirocumab 300 Q4W
CHOICE II	nein	ja	laufend	24 Wochen ^c	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W Alirocumab 150 Q4W
Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen					
^a Dargestellt ist jeweils die Dauer der RCT-Behandlungsphase.					
^b Hauptsponsor der Studien war Regeneron Pharmaceuticals unter Beteiligung von Sanofi in Form einer Kollaboration.					
^c Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase von 24 Wochen in der Studie CHOICE II können die Patienten an einer bis zu 120-wöchigen offenen Behandlungsphase teilnehmen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus 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 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie (vgl. Tabelle 4-1)
CHOICE I	E1 ist nicht erfüllt. ²²

²² Die Studie CHOICE I endete im Mai 2015 und zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt noch kein abschließender Studienbericht vor. Die Studienpopulation von CHOICE I bestand zu einem Drittel aus Patienten ohne begleitende Statintherapie. Wie hoch der Anteil statinintoleranter Patienten in dieser Gruppe ist, kann auf Basis der vorliegenden Key Results Memos nicht abgeleitet werden und es liegen keine Auswertungen für die Subpopulation statinintoleranter Patienten vor. Aus diesem Grund konnte CHOICE I nicht für die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet B herangezogen werden.

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.

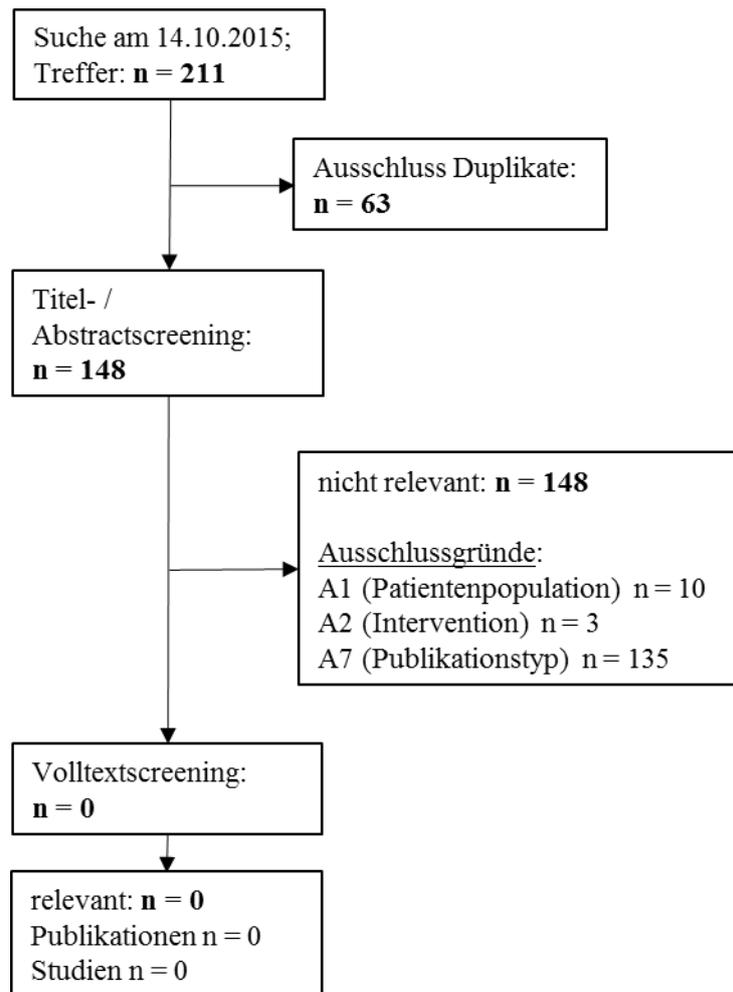


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische 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 4-4) 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 4-6: 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)
ALTERNATIVE	clinicaltrials.gov [40] EU-CTR [41] ICTRP [42, 43]	ja	nein	laufend
CHOICE II	clinicaltrials.gov [44] EU-CTR [45] ICTRP [46]	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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die 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) wurden 2 Studien als relevant eingeschlossen (siehe Tabelle 4-6). Die restlichen 33 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 4-7: 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])
zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo_{+LMT}						
CHOICE II ²³	nein	ja	nein	nein ^c	ja [44-46]	nein
zweckmäßige Vergleichstherapie: Ezetimib_{+LMT}						
ALTER-NATIVE	ja	ja ^d	nein ^d	ja [37]	ja [40-43]	nein
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistreinträge) 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 Studienregistreinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Hauptsponsor der Studien war Regeneron Pharmaceuticals unter Beteiligung von Sanofi in Form einer Kollaboration. ^e Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag noch kein Studienbericht von CHOICE II vor, alle Angaben beruhen auf dem Key Results Memo [47].						

²³ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

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.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALTER-NATIVE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit primärer ^a Hypercholesterinämie und moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^b und bekannter Statinintoleranz ^c	Alirocumab (N=126) Ezetimib (N=125)	Screening: 1 Woche Washout: 2 Wochen Run-In: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Optionale open-label Weiterbehandlung mit Alirocumab: 3 Jahre Follow-Up: 8 Wochen ^d	Österreich, Frankreich, Norwegen, Großbritannien, Italien, Israel, Kanada, US 09/2012 – 05/2016 (first-step Auswertung 05/2014)	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung), unerwünschte Ereignisse
<p>^a nicht familiärer und heterozygoter familiären Hypercholesterinämie</p> <p>^b Moderates kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 1\%$ und $< 5\%$, basierend auf der Systematic COronary Risk Estimation (SCORE). Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 5\%$ (basierend auf SCORE), moderater chronischer Nierenerkrankung, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden, oder heterozygote Hypercholesterinämie ohne koronare Herzerkrankung oder dem entsprechenden Risiko dafür. Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als vorangegangene koronare Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAK), vorübergehende Durchblutungsstörung, Bauchaortenaneurysma, Verschluss der Halsschlagader um $> 50\%$ ohne Symptome, Endarterektomie der Halsschlagader, Stentbehandlung an der Halsschlagader, Nierenarterienstenose, Stentbehandlung an der Nierenarterie, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus mit Endorganschäden.</p> <p>^c Statinintoleranz liegt vor, wenn wenigstens 2 Statine (ein Statin in der niedrigsten täglichen Startdosierung UND ein anderes Statin jeglicher Dosierung) nicht vertragen wurden aufgrund von skelettmuskelassoziierten Symptomen (die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen sind) wie z.B. Schmerz, Schlaflosigkeit, Krämpfe, die mit der Statintherapie neu auftraten oder sich verschlimmerten und bei Abbruch der Statintherapie abklangen.</p> <p>^d Für Patienten, die nicht in die Open-label-Phase aufgenommen werden konnten oder wollten, folgte die Follow-Up-Phase im direkten Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase</p>						

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

Studie	Komparator	Alirocumab
ALTERNATIVE	Ezetimib 10 mg p.o. QD + Placebo s.c. Q2W ± andere LMT ^a	Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^b + Placebo p.o. QD ± andere LMT ^a
<p>Anmerkung: 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.</p> <p>LMT: lipidmodifizierende Therapie; p.o.: peroral; s.c.: subcutan; QD: jeden Tag (quaque die); Q2W: alle 2 Wochen</p> <p>^a Zur erlaubten LMT zählen: Gallensäurebinder wie z.B. Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam, sowie Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren. Nicht erlaubt waren: Ezetimib, Statine, Roter Hefereis, Fibrate außer Fenofibrat. Die LMT durfte während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte).</p> <p>^b Hochtitration von 75 mg auf 150 mg in Woche 12 in Abhängigkeit der LDL-C-Wertes in Woche 8 und des kardiovaskulären Risikos des Patienten</p>		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen (Anteil der Patienten mit LMT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (RP)	Erlaubte LMT ^a	LMT ohne Nahrungs-ergänzungsmittel	Nahrungs-ergänzungsmittel
		n (%)	n (%)	n (%)
ALTERNATIVE	Ezetimib 10 mg (N=125)	55 (44,0)	48 (38,4)	17 (13,6)
	Alirocumab 75/150 mg (N=126)	47 (37,3)	41 (32,5)	7 (5,6)
<p>RP: Randomisierte Population, LMT: lipidmodifizierende Therapie</p> <p>^a Zur erlaubten LMT bei ALTERNATIVE zählen: Gallensäurebinder wie z.B. Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam, sowie Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren. Nicht erlaubt waren: Ezetimib, Statine, Roter Hefereis, Fibrate außer Fenofibrat.</p> <p>Die LMT durfte während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte).</p>				

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

Studie	Behandlung	Alter	Geschlecht		Rasse		Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	Zeit bis Diagnose (Jahre)	Anteil heFH
			m	w	weiß	andere ^a				
Population	(RP)	MW (SD)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	n (%)
ALTERNATIVE										
Label-konforme Population	Ezetimib 10 mg (N=125)	62,8 (10,1)	67 (53,6)	58 (46,4)	116 (92,8)	9 (7,2)	81,9 (16,8)	28,4 (4,9)	14,5 (9,9)	25 (20,0)
	Alirocumab 75/150 mg (N=126)	64,1 (9,0)	70 (55,6)	56 (44,4)	117 (92,9)	9 (7,1)	84,9 (21,2)	29,6 (6,6)	12,9 (7,9)	14 (11,1)
zVT-konforme Population	Ezetimib 10 mg (N=70)	63,0 (11,1)	38 (54,3)	32 (45,7)	66 (94,3)	4 (5,7)	80,5 (17,4)	28,0 (5,0)	13,5 ^b (8,57)	15 (21,4)
	Alirocumab 75/150 mg (N=79)	64,8 (8,7)	39 (49,4)	40 (50,6)	71 (89,9)	8 (10,1)	82,1 (22,0)	29,3 (7,1)	12,10 ^b (6,67)	12 (15,2)
Label- und zVT-konforme Population	Ezetimib 10 mg (N=70)	63,0 (11,1)	38 (54,3)	32 (45,7)	66 (94,3)	4 (5,7)	80,5 (17,4)	28,0 (5,0)	13,5 ^c (8,57)	15 (21,4)
	Alirocumab 75/150 mg (N=126)	64,1 (9,0)	70 (55,6)	56 (44,4)	117 (92,9)	9 (7,1)	84,9 (21,2)	29,6 (6,6)	12,8 ^c (7,7)	14 (11,1)
RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten für das entsprechende Charakteristikum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)										
^a Dazu zählen „schwarz/afro-amerikanisch“, „asiatisch“, „native hawaiianisch/andere“, „schwarz afro-amerikanisch/asiatisch“										
^b Angaben für die Patienten mit non-FH. Für die Patienten mit heFH sind MW und SD vergleichbar (Ezetimib: 10,6 (7,4), Alirocumab: 13,0 (9,7))										
^c Angaben für die Patienten mit non-FH. Für die Patienten mit heFH sind MW und SD vergleichbar (Ezetimib: 10,6 (7,4), Alirocumab: 13,4 (9,5))										

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

Studie	Behandlung	Koronare Herzkrankheit	Risiko-äquivalent	Kardiovaskuläres Risiko		
				Sehr hoch ^a	Hoch ^b	Moderat ^c
Population	(RP)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ALTERNATIVE						
Label-konforme Population	Ezetimib 10 mg (N=125)	54 (43,2)	29 (23,2)	62 (49,6)	47 (37,6)	14 (11,2)
	Alirocumab 75/150 mg (N=126)	64 (50,8)	28 (22,2)	73 (57,9)	29 (23,0)	19 (15,1)
zVT-konforme Population	Ezetimib 10 mg (N=70)	27 (38,6)	18 (25,7)	33 (47,1)	31 (44,3)	5 (7,1)
	Alirocumab 75/150 mg (N=79)	37 (46,8)	17 (21,5)	44 (55,7)	20 (25,3)	11 (13,9)
Label- und zVT-konforme Population	Ezetimib 10 mg (N=70)	27 (38,6)	18 (25,7)	33 (47,1)	31 (44,3)	5 (7,1)
	Alirocumab 75/150 mg (N=126)	64 (50,8)	28 (22,2)	73 (57,9)	29 (23,0)	19 (15,1)
RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten mit entsprechenden Erkrankungen/Charakteristika;						
^a Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als vorangegangene koronare Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAK), vorübergehende Durchblutungsstörung, Bauchaortenaneurysma, Verschluss der Halsschlagader um >50% ohne Symptome, Endarterektomie der Halsschlagader, Stentbehandlung an der Halsschlagader, Nierenarterienstenose, Stentbehandlung an der Nierenarterie, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus mit Endorganschäden.						
^b Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 5\%$ (basierend auf der Systematic COronary Risk Estimation SCORE), moderater chronischer Nierenerkrankung, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden, oder heterozygote Hypercholesterinämie ohne koronare Herzerkrankung oder dem entsprechenden Risiko dafür.						
^c Moderates kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 1\%$ und $< 5\%$, basierend auf der Systematic COronary Risk Estimation (SCORE)						

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

ODYSSEY-Studienprogramm (ODYSSEY ALTERNATIVE)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden in einem umfangreichen Phase-III-Programm untersucht. Für Teilanwendungsgebiet B liegt mit der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE eine zulassungsrelevante und in die Bewertung eingeschlossene Studie vor.²⁴ Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. In die Studie wurden erwachsene Hypercholesterinämie-Patienten (heFH und non-FH) mit moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko und einer bekannten Statintoleranz eingeschlossen. Ein Patient galt als statintolerant, wenn er die Einnahme von zwei unterschiedlichen Statinen unter folgenden Bedingungen nicht toleriert:

- Ein Statin in der niedrigsten Dosis (definiert als Rosuvastatin 5 mg, 10 mg Atorvastatin, Simvastatin 10 mg, 20 mg Lovastatin, Pravastatin 40 mg, 40 mg Fluvastatin oder Pitavastatin 2 mg)
- Ein anderes Statin unabhängig von der Dosis aufgrund von skeletomuskulären Symptomen, die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen waren. Dazu zählten Schmerzen, Stechen, Schwäche und Krämpfe, wenn diese Symptome mit der Einnahme eines Statins begonnen oder sich mit der Einnahme eines Statins verstärkt haben und mit dem Aussetzen der Statin-Therapie abklingen.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen Behandlung.

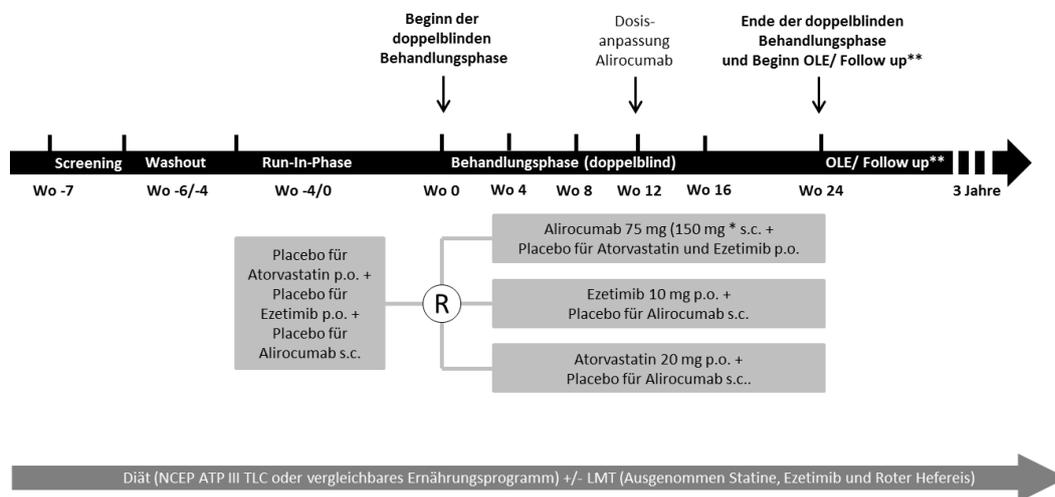
In der Studie waren die Patienten angehalten, während der gesamten Studiendauer eine Diät nach *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) Therapeutic Lifestyle Changes (TLC)* oder eine gleichwertige Diät einzuhalten.

Die 314 eingeschlossenen Patienten wurden nach einer 2-wöchigen Auswaschphase und einer 4-wöchigen Run-In-Phase (jeweils ohne LMT) im Verhältnis 2:2:1 randomisiert der Behandlung mit Alirocumab, Ezetimib und Atorvastatin zugeteilt. Die Patienten der Kontrollgruppe, die mit einer niedrigen Dosis Statin (20 mg Atorvastatin) behandelt wurden, sind für die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet B nicht relevant, da die zVT eine statinfreie LMT sein muss. Diese Patientenpopulation wird deshalb im vorliegenden Modul 4B nicht dargestellt.

²⁴ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

Die Studienpopulationen bestand zu > 90 % aus Weißen mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren und einem durchschnittlichen BMI von 29 kg/m². Männliche und weibliche Patienten befinden sich zu fast gleichen Anteilen in der Studienpopulation. Die zwei Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht wesentlich bzgl. der in Tabelle 4-11 dargestellten demografischen Charakteristika. Lediglich der Anteil der Patienten mit heFH ist in der Ezetimib-Gruppe etwas höher (20,0% vs. 11,1%) und der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko etwas niedriger (49,6% vs. 57,9%).

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 24 Monate. Danach konnten die Patienten an einer 3-jährigen einarmigen Open-label-Extensionsstudie (OLE)²⁵ mit Alirocumab teilnehmen. Patienten, die nicht an der OLE teilnehmen wollten oder konnten, wurden in einem achtwöchigen Follow-up ohne Medikation weiterbeobachtet. Das Studiendesign der Studie ALTERNATIVE ist schematisch in Abbildung 4-4 dargestellt.



* Alirocumab 75 mg Q2W bzw. 150 mg Q2W ab Woche 12 wenn Hochtitration indiziert

** Patienten, die nicht in die OLE aufgenommen werden konnten oder wollten, wurden in einem 8-wöchigen Follow-Up ohne Medikation weiterbeobachtet

OLE: Open-Label-Extension (Behandlung mit Alirocumab 75 mg bzw. Hochtitration in Woche 36)

LMT: Lipidmodifizierende Therapie

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

Nach zwölfwöchiger Behandlung mit 75 mg Alirocumab konnte basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung und des kardiovaskulären Risikos eine verblindete Anpassung der Alirocumab-Dosis auf 150 mg vorgenommen werden. In der Studie ALTERNATIVE war für die Hälfte der Patienten (50,5 %), die nach Woche 12 mit Alirocumab behandelt wurden, die LDL-C-Senkung in Woche 8 für die Zielwerterreichung ausreichend und eine Dosisanpassung war nicht erforderlich. Neben der randomisierten

²⁵ Die Open-label-Extensionsstudie erfüllt nicht die Einschlusskriterien gemäß Tabelle 4-1 und wird im Dossier nicht dargestellt.

Behandlung mit Alirocumab 75/150 mg bzw. Ezetimib 10 mg wurden 37,3% bzw. 44,0% der Patienten mit einer bereits zuvor bestehenden LMT-Hintergrundtherapie weiterbehandelt. Diese durfte im Studienverlauf nur in Ausnahmefällen verändert werden. Zur erlaubten LMT gehörten: Gallensäuren-Komplexbildner (Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam) sowie Nikotinsäure, Fenofibrat und Omega-3-Fettsäuren.

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab sind aufgrund der Definition der zVT durch den G-BA primär die Patienten relevant, die keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten. Dies waren in der Alirocumab-Behandlungsgruppe 79 (62,7%) und in der Ezetimib-Behandlungsgruppe 69 Patienten (56,6%)²⁶. Diese Patientenpopulation (Vergleich von Alirocumab_{Mono} versus Ezetimib_{Mono}) wird im Folgenden als **zVT-konforme Patientenpopulation** bezeichnet.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ebenfalls dargestellt. Diese umfasst Patienten, die mit Alirocumab oder Ezetimib jeweils mit oder ohne weitere LMT behandelt wurden. Da Alirocumab für Patienten mit Statintoleranz sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit einer statinfreien LMT zugelassen ist, entspricht diese Patientenpopulation der Zulassung von Alirocumab [1]. Infolgedessen wird diese Patientenpopulation (Vergleich von Alirocumab_{±LMT} versus Ezetimib_{±LMT}) als **Label-konforme Patientenpopulation** bezeichnet.

Zusätzlich wird der Vergleich zwischen Patienten, die mit Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren LMT behandelt wurden (entsprechend der Zulassung), und Patienten, die mit Ezetimib als Monotherapie (entsprechend der zVT) behandelt wurden, dargestellt. Diese Patientenpopulation (Vergleich von Alirocumab_{±LMT} versus Ezetimib_{Mono}) wird im Folgenden als **zVT- und Label-konforme Patientenpopulation** bezeichnet.

Die Rationale für die parallele Darstellung der zVT-konformen, Label-konformen sowie zVT- und Label-konformen Patientenpopulationen liegt in der Festlegung der zVT durch den G-BA für das Teilanwendungsgebiet B: „*anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie*“ [4]. Die Basis der Herleitung der zVT von Alirocumab ist das Anwendungsgebiet gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Laut Fachinformation kann Alirocumab bei Patienten mit Statintoleranz als Monotherapie oder **in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien** verordnet werden [1]. Die gleichzeitige Berücksichtigung des Labels und der zVT impliziert einen Vergleich von Alirocumab_{±LMT} versus Lipidsenker_{Mono}. Diesen Vergleich einer potentiellen Kombinationstherapie mit einer Monotherapie sieht Sanofi zwar als medizinisch nicht sinnvoll an, stellt aber die zVT- und Label-konforme Population dar, um die zVT gemäß G-BA-Beratungsgespräch umzusetzen. Daneben wird die zVT-konforme Population – trotz der unzureichenden Berücksichtigung des Labels – dargestellt.

Aus Sicht von Sanofi ist der Vergleich von Patienten, die Alirocumab +/- weitere LMT erhalten haben, versus Patienten, die eine andere lipidsenkende Mono- oder

²⁶ Anteile bezogen auf ITT-Population.

Kombinationstherapie erhalten haben, medizinisch sinnvoll und entspricht sowohl den Leitlinien als auch den Behandlungsgewohnheiten in der Versorgungsrealität zahlreicher Länder. Dieser Vergleich ist in der Studie ALTERNATIVE abgebildet und steht im Einklang mit dem Anwendungsgebiet von Alirocumab (Alirocumab_±LMT versus Ezetimib_±LMT).

Anpassung der Alirocumab-Dosis von 75 mg auf 150 mg Q2W

Wie bei der Beschreibung des Studiendesigns und Patientencharakteristika bereits erwähnt, konnte in der Studie ALTERNATIVE die Alirocumab-Dosis individuell von 75 mg auf 150 mg nach 12 Wochen erhöht werden, sofern die Studienteilnehmer ihre LDL-C-Zielwerte in Woche 8 nicht erreicht hatten. Für die Hälfte der Patienten war jedoch die niedrige Dosis ausreichend für die Zielwerterreichung (vgl. „Studiendesign und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien“). Abbildung 4-5 zeigt die Ergebnisse zur prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes im Zeitverlauf getrennt nach mit 75 mg Alirocumab behandelten Patienten (schwarze, gestrichelte Linie) sowie mit 150 mg Alirocumab behandelten Patienten (grüne, durchgezogene Linie). Es wird deutlich, dass die Patienten, die in Woche 12 eine Dosiserhöhung auf 150 mg Alirocumab erhielten, erst nach Woche 12 ihre maximale LDL-C-Senkung erreichten. Die individuelle Anpassung der Dosis unter Berücksichtigung der Zielwerte und des Behandlungsansprechens wird auch in der Fachinformation zu Alirocumab beschrieben [1].

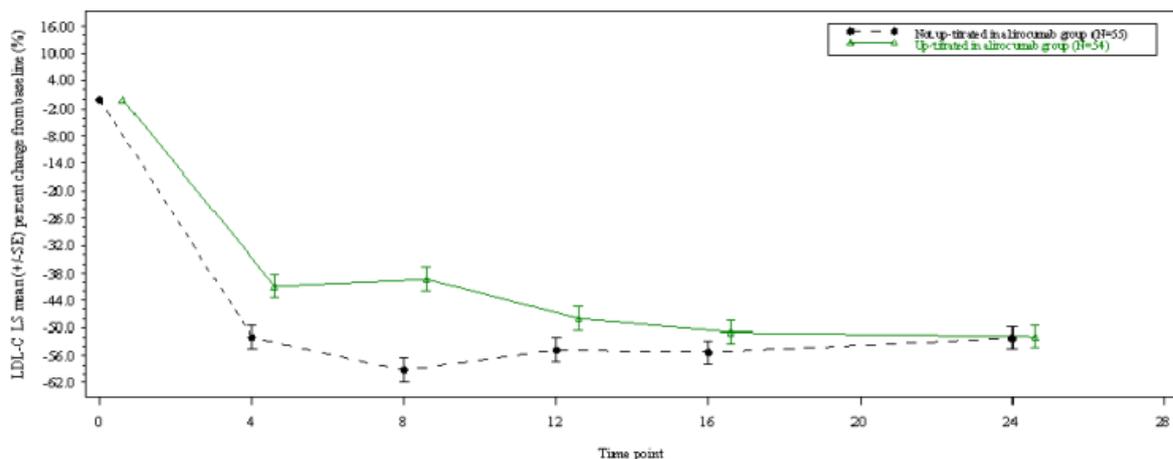


Abbildung 4-5: Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes getrennt nach Alirocumab-Dosis (Studie ALTERNATIVE)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der multinationalen Studie ODYSSEY ALTERNATIVE bestand zu 90 % aus weißen Studienteilnehmern.

In der Studie wird die laut Fachinformation relevante Zielpopulation durch die Studienpopulation abgebildet: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder

therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt. Die betrachteten LDL-C-Zielwerte entstammen europäischen Leitlinien und sind somit für den deutschen Versorgungsalltag relevant [2, 3].

Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab: Sind Statine aufgrund einer Statintoleranz oder anderer Faktoren kontraindiziert, wird in Deutschland Ezetimib am häufigsten verordnet, gefolgt von Fibraten und Gallensäure-Komplexbildnern [48]. Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE wider, in der Ezetimib vor Fibraten und Gallensäure-Komplexbildnern als häufigste statinfreie LMT vor Studienbeginn angegeben wurde²⁷.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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			
ALTERNATIVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALTERNATIVE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) realisiert. Patient und behandelnde

²⁷ Die als studienbegleitende Hintergrundtherapie erlaubten Nikotinsäurederivate sind in Deutschland seit 2013 nicht mehr zugelassen. Der Anteil der Patienten in den Studien, die Nikotinsäurederivate erhielten, war jedoch gering.

Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgten zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten entweder der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Auswertungen innerhalb der ODYSSEY-Studien und beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential.

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ALTERNATIVE auf niedrig eingestuft.

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 je Studie 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 umfasst alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.

Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte – Safety-Population

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

Tabelle 4-14: Darstellung der relevanten Studienpopulationen – RCT

Studie	Behandlung	Randomisierte Population (RP)	ITT-Population	Safety-Population
		n	n (% v. RP)	n (% v. RP)
ALTERNATIVE	Ezetimib 10 mg (N=125)	125	122 (97,6)	124 (99,2)
	Alirocumab 75/150 mg (N=126)	126	126 (100)	126 (100)

RP: Randomisierte Population; ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population

Die für die Nutzenbewertung von Alirocumab durch den G-BA definierte zVT erfordert die Unterscheidung von drei weiteren Patientenpopulationen. Diese Populationen sind im Folgenden näher beschrieben und die Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe je Studie in Tabelle 4-15 dargestellt.

Label-konforme Patientenpopulation

Alle Patienten, die mit Alirocumab oder Ezetimib jeweils mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie behandelt wurden. Die Label-konforme Patientenpopulation entspricht der ITT-Population. Begründung: Da Alirocumab für Patienten mit Statintoleranz sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer statinfreien LMT zugelassen ist, entspricht dieses Vorgehen der Zulassung von Alirocumab [1].

zVT-konforme Patientenpopulation

Alle Patienten, die mit Alirocumab oder Ezetimib ohne weitere LMT-Hintergrundtherapie behandelt wurden. Begründung: Festlegung der zVT als Monotherapie durch den G-BA.

Label- und zVT-konforme Patientenpopulation

Patienten, die mit Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren LMT behandelt wurden (entsprechend der Zulassung), und Patienten, die mit Ezetimib als Monotherapie (entsprechend der zVT) behandelt wurden. Begründung: Alirocumab ist sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit einer statinfreien LMT zugelassen, die zVT ist jedoch vom G-BA als Monotherapie definiert.

Tabelle 4-15: Darstellung der relevanten Patientenpopulationen – RCT

Studie	Behandlung	ITT-Population	Dargestellte Patientenpopulationen		
			Label-konform	zVT-konform	zVT- und Label-konform
		n	n (% v. ITT)	n (% v. ITT)	n (% v. ITT)
ALTER-NATIVE	Ezetimib 10 mg (N=125)	122	122 (100)	69 (56,6)	69 (56,6)
	Alirocumab 75/150 mg (N=126)	126	126 (100)	79 (62,7)	126 (100)

RP: Randomisierte Population; ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population
 Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.
 zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten (Alirocumab_{Mono} und Ezetimib_{Mono}).
 Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten (Ezetimib_{Mono}).

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunktbezeichnung ^a	
	Morbidität	Unerwünschte Ereignisse
	Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen	Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen nach 24 Wochen
ALTER-NATIVE	X	X
^a Die Endpunkte "Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse" und "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" wurden in der Studie ALTERNATIVE nicht untersucht.		

Tabelle 4-17: Matrix der Vergleichstherapien in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichstherapien
ALTERNATIVE	Alirocumab	Ezetimib
Label-konforme Population	Alirocumab _{±LMT}	Ezetimib _{±LMT}
zVT-konforme Population	Alirocumab _{Mono}	Ezetimib _{Mono}
Label- und zVT-konforme Population	Alirocumab _{±LMT}	Ezetimib _{Mono}
LMT: lipidmodifizierende Therapie Alirocumab _{±LMT} : Behandlung mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab, ggf. zusätzliche LMT Ezetimib _{±LMT} : Behandlung mit Ezetimib, ggf. zusätzliche LMT Alirocumab _{Mono} : Behandlung mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab, ohne zusätzliche LMT Ezetimib _{Mono} : Behandlung mit Ezetimib, ohne zusätzliche LMT		

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: 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 4-18: Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
ALTERNATIVE	In Woche 0, 4, 8, 12, 16 und 24 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet. Dargestellt ist die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Wertes vom Ausgangswert zu Woche 24 in der ITT-Population; definiert als: $100 \times (\text{berechneter LDL-C-Wert in Woche 24} - \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}) / \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}$.

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 4-19: 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
ALTERNATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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 4-20: Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dl)		Wert in Woche 24 (mg/dl)		%­Änderung im Vergleich zum Basiswert LSM (SE) ^a	Behandlungs- differenz LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a H'g ^a [95% KI]
		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ALTERNATIVE							
Label- konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	122	194,2 (71,2)	106	161,6 (60,7)	-14,6 (2,2)	-30,4 (3,1) [-36,6;-24,2]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	191,1 (72,7)	112	104,1 (68,0)	-45,0 (2,2)	<0,0001 -1,26 [-1,51;-1,00]
zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	69	196,1 (71,2)	57	164,1 (66,1)	-15,0 (3,2)	-26,8 (4,4) [-35,5;-18,2]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	79	204,0 (82,1)	72	119,4 (77,2)	-41,8 (3,0)	<0,0001 -1,03 [-1,36;-0,70]
Label- und zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	69	196,1 (71,2)	57	164,1 (66,1)	-14,9 (3,3)	-30,0 (4,0) [-38,0;-22,0]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	191,1 (72,7)	112	104,1 (68,0)	-44,9 (2,4)	<0,0001 ^b -1,14 [-1,45;-0,84]
<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>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^a LSM, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)-Modell (Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata gemäß IVRS sowie die Zeitpunkte, als Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C-Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt). Hedges' g wurden wie in Abschnitt 4.2.5.4.1 dargestellt berechnet.</p> <p>^b Der p-Wert wurde post-hoc aus Effektschätzer und Standardfehler nachberechnet.</p>							

Unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation (respektive der gewählten Interventions- und Vergleichstherapie) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der

Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 Wochen.

In der Label-konformen Population betrug die mittlere prozentuale Änderung der LDL-C-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab $_{\pm LMT}$ -45,0 %, während die prozentuale Änderung der LDL-C-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Ezetimib $_{\pm LMT}$ -14,6% betrug. Der absolute Unterschied in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C lag nach 24 Wochen Behandlung bei -30,4 %. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen Hedges' g zeigt, dass der Behandlungsunterschied von Alirocumab $_{\pm LMT}$ im Vergleich zu Ezetimib $_{\pm LMT}$ einen großen und klinisch relevanten Effekt darstellt ($H'g < -0,8$).²⁸

In der zVT-konformen Population sowie der Label- und zVT-konformen Population zeigte sich auf Basis sehr ähnlicher LDL-C-Werte ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Alirocumab gegenüber Ezetimib (vgl. Tabelle 4-20).

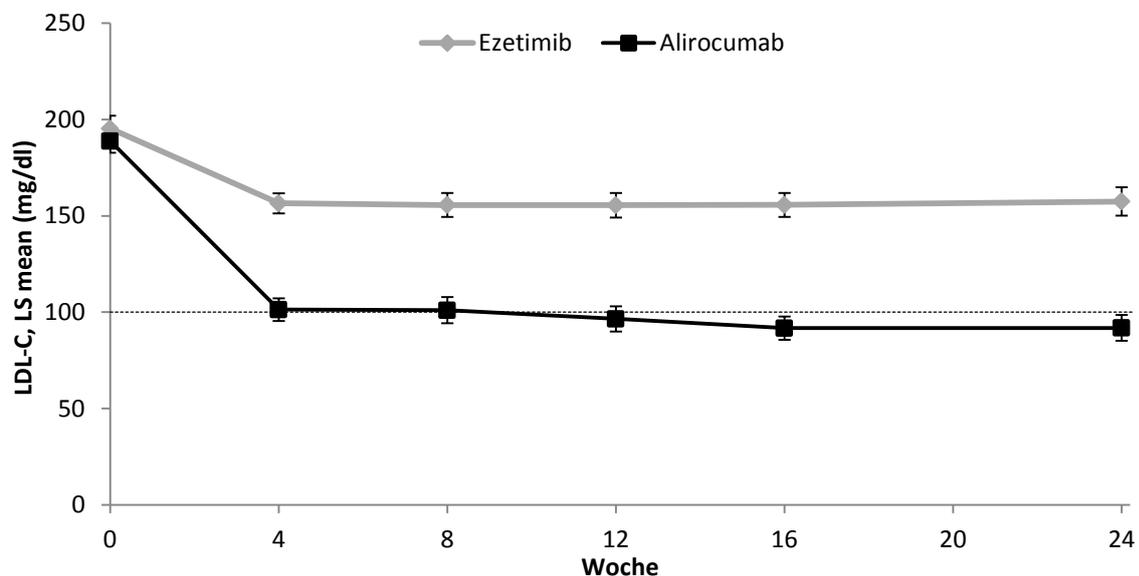


Abbildung 4-6: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in der Studie ALTERNATIVE

In Abbildung 4-6 ist die LDL-C-Senkung im Zeitverlauf beispielhaft für die Label-konforme Population dargestellt. Die Wirksamkeit der Behandlung mit Alirocumab $_{\pm LMT}$ und der Unterschied zu Ezetimib $_{\pm LMT}$ werden bereits nach vier Wochen deutlich. Das Ausmaß der LDL-C-Senkung bleibt über die gesamte Studiendauer konstant.

Für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen“ wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die Ergebnisse der

²⁸ Nach einem Vorschlag von Cohen (1986) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen *kleinen* Effekt, 0,5 einen *mittleren* und 0,8 einen *großen* Effekt [49].

Sensitivitätsanalysen sind im Studienbericht dargestellt [37]. Bei allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen konnte der positive Effekt einer Behandlung mit Alirocumab auf den primären Endpunkt bestätigt und die Robustheit der Ergebnisse nachgewiesen werden.

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für das Teilanwendungsgebiet B lag mit der Studie ALTERNATIVE nur eine zulassungsrelevante Studie vor. Eine Meta-Analyse auf Basis zulassungsrelevanter Studien ist daher nicht möglich.²⁹

²⁹ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G (**inklusive Meta-Analysen** der Studien ALTERNATIVE und CHOICE II).

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Studie	Operationalisierung
ALTERNATIVE	<p>In Woche 0, 4, 8, 12, 16 und 24 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet.</p> <p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen, oder Patienten mit hohem oder moderatem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2.59 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen; Patienten mit sehr hohem, hohem und moderatem kardiovaskulären Risiko sind jeweils wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als vorangegangene koronare Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAK), vorübergehende Durchblutungsstörung, Bauchaortenaneurysma, Verschluss der Halsschlagader um >50% ohne Symptome, Endarterektomie der Halsschlagader, Stentbehandlung an der Halsschlagader, Nierenarterienstenose, Stentbehandlung an der Nierenarterie, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus mit Endorganschäden. • Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 5\%$ (basierend auf der Systematic COronary Risk Estimation; SCORE), moderater chronischer Nierenerkrankung, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden, oder heterozygote Hypercholesterinämie ohne koronare Herzerkrankung oder dem entsprechenden Risiko dafür. • Moderates kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 1\%$ und <5% (SCORE)

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ 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
ALTERNATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Responder ^a	OR ^b	RR ^b	RD ^b
Population	(ITT)	%	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE					
Label-konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	4,4%	19,50 [6,9; 55,2]	10,75 [5,5; 16,3]	0,43 [0,2; 0,7]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	41,9%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
zVT-konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	5,3%	11,30 [3,0; 42,1]	7,31 [2,7; 13,3]	0,33 [0,1; 0,7]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	33,4%	<0,0001	<0,0001	0,019
Label- und zVT konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	5,2%	15,90 [4,3; 58,3]	8,96 [3,7; 14,7]	0,41 [0,1; 0,7]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	41,5%	<0,0001 ^c	<0,0001	0,004
<p>ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^a Aufgrund der Auswertung mittels eines logistischen Regressionsmodells ist eine Angabe der Responderzahlen methodisch nicht möglich. Responderzahlen wurden in einer Sensitivitätsanalyse mittels LOCF-Ansatz bestimmt (siehe Tabelle 4-24).</p> <p>^b OR ermittelt aus dem a priori definierten logistischen Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.4), RR und RD wurden ausgehend vom OR anhand der in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Formeln ermittelt</p> <p>^c Der p-Wert wurde post-hoc aus Effektschätzer und Konfidenzintervall nachberechnet.</p>					

Die LDL-C-Zielwerte wurden in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko entsprechend den europäischen Leitlinien festgelegt [2]. Für Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko galt ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) als Behandlungsziel, für Patienten mit einem hohen oder moderaten kardiovaskulären Risiko galt ein LDL-C-Wert

< 100 mg/dl (2.59 mmol/l) als Behandlungsziel (zur Definition der Risikogruppen siehe Tabelle 4-21).³⁰

In allen betrachteten Populationen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich der Erreichung der LDL-C-Zielwerte nach 24 Wochen.

In der Label-konformen Population erreichten 41,9 % der Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{±LMT} ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte. Demgegenüber erreichten nach 24 Wochen Behandlung mit Ezetimib_{±LMT} lediglich 4,4 % der Patienten ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte. Im Vergleich zu Ezetimib_{±LMT} wurde somit eine Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwelterreichung um 43 Prozentpunkte und ein Odds Ratio von 19,5 erreicht. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant.

In der zVT-konformen Population erreichten 33,4 % der Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{Mono} ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte. Der im Vergleich zur Label-konformen Population etwas geringere Anteil kann in der Behandlung ohne zusätzliche LMT-Therapie begründet sein. Zudem wiesen die Patienten der zVT-konformen Population, die mit Alirocumab_{Mono} behandelt wurden, den höchsten mittleren LDL-C-Ausgangswert im Vergleich aller Patientenpopulationen auf. Dennoch zeigt sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Alirocumab zu Ezetimib.

Zusammenfassend war in der Label- und zVT-konformen Population eine Überlegenheit von Alirocumab zu Ezetimib in der gleichen Größenordnung wie in der Label-konformen Population zu beobachten.

Die Auswertung dieses Endpunkts beruhte in den Studienberichten auf einem logistischen Regressionsmodell, wobei fehlende Werte durch multiple Imputation ersetzt wurden. Um die Robustheit der Ergebnisse nachzuweisen, wurden Odds Ratio, relative Risiken und Risikodifferenzen auf Basis einer Vierfeldertafel post hoc berechnet. Fehlende Werte wurden in diesem Fall durch die LOCF-Methode ersetzt. Die Ergebnisse dieser durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-24 dargestellt.

³⁰ Laut Leitlinien sollte für Patienten mit moderatem Risiko ein LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl angestrebt werden. Andererseits sollte eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit moderatem Risiko ab einem LDL-C > 100 mg/dl erwogen werden. Deshalb wurde auch für Patienten mit moderatem Risiko ein LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl festgelegt. Der Anteil von Patienten mit moderatem Risiko war insgesamt gering (im Mittel 13,7 %).

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse zu den Ergebnissen der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	Responder n(%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE					
Label- konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	5 (4,1%)	16,44 [6,3; 43,1]	10,07 [4,2; 24,4]	0,37 [0,3; 0,5]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	52 (41,3%)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	3 (4,3%)	10,79 [3,1; 37,6]	7,57 [2,4; 23,9]	0,29 [0,2; 0,4]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	26 (32,9%)	<0,0001	0,001	<0,0001
Label- und Zvt konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	3 (4,3%)	15,46 [4,6; 51,9]	9,49 [3,1; 29,3]	0,37 [0,3; 0,5]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	52 (41,3%)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<p>ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^aOR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel basierend auf den Responderzahlen ermittelt durch LOCF-Ansatz. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.</p>					

Im Vergleich zur primären Auswertung (Ersetzung der fehlenden Werte durch multiple Imputation) ergeben sich durch die Sensitivitätsanalyse (Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Ansatz) keine wesentlichen Abweichungen. Die Werte für die ermittelten OR, RR und RD stimmen gut überein. Insgesamt bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 Wochen erreichen und belegt den Vorteil von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib bei Patienten mit einer Statintoleranz.

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.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für das Teilanwendungsgebiet B lag mit der Studie ALTERNATIVE nur eine zulassungsrelevante Studie vor. Eine Meta-Analyse auf Basis zulassungsrelevanter Studien ist daher nicht möglich.³¹

4.3.1.3.1.3 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 4-25: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ALTERNATIVE	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurde vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvisite dokumentiert. Hier dargestellt sind die UE, die im doppelblinden Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 70 Tage (<i>treatment-emergent adverse events</i>).</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, UE von besonderem Interesse sowie kardiovaskuläre Ereignisse aufgeführt.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse wurden skelettmuskelasoziierte unerwünschte Ereignisse, lokale Reaktionen der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, erhöhte Leberenzymwerte, hämolytische Anämie, neurologische Ereignisse, neurokognitive Ereignisse, ophthalmologische Ereignisse, Überdosierung und Schwangerschaft a priori definiert.</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> <p>Die Schwere der UE wurde vom untersuchenden Arzt wie folgt eingestuft (mit Ausnahme der lokalen Reaktion der Injektionsstelle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mild (keine signifikante Beeinträchtigung des Patienten, symptomatische Behandlung nicht notwendig)

³¹ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G (**inklusive Meta-Analysen** der Studien ALTERNATIVE und CHOICE II).

- moderat (Beeinträchtigung des Patienten, aber keine Gesundheitsgefahr, symptomatische Behandlung eventuell notwendig)
- schwer (signifikante Beeinträchtigung des Patienten, Gesundheitsgefahr, symptomatische Behandlung und/oder Krankenhausaufenthalt notwendig)

Vor der ersten Gabe der Studienmedikation und in Woche 12 und 24 wurden Serumproben genommen und auf das Vorhandensein von anti-Alirocumab-Antikörpern (*anti-drug antibody*, ADA) mit Hilfe eines validierten Immunoassays in einem Zentrallabor untersucht. ADA-positive Serumproben wurden in einem validierten, kompetitiven Liganden-Bindungs-Assay auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern (neutralising antibodies, nAb) getestet.

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
ALTERNATIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die ausgewertete Patientenpopulation war die *Safety*-Population, die nicht der ITT-Population entsprach. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung, da der Anteil der *Safety*-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	124	100 (80,6%)	1,14 [0,6; 2,2]	1,02 [0,9; 1,2]	0,02 [-0,08; 0,12]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	104 (82,5%)	0,699	0,699	0,699
zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	54 (77,1%)	1,17 [0,5; 2,6]	1,03 [0,9; 1,2]	0,03 [-0,11; 0,16]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	79	63 (79,7%)	0,699	0,7	0,7
Label- und zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	54 (77,1%)	1,40 [0,7; 2,9]	1,07 [0,9; 1,2]	0,05 [-0,07; 0,17]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	104 (82,5%)	0,361	0,379	0,373
<p>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</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^aOR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.</p>						

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevanten Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Die hier dargestellten Gesamtraten umfassen alle UE, die im doppelblinden Behandlungszeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 70 Tage nach der letzten Dosis auftraten.

UE traten bei 77,1 % (Ezetimib_{Mono}) bis 82,5 % (Alirocumab_{±LMT}) der Patienten auf. Die Gesamtraten der UE in den einzelnen Patientenpopulationen waren demnach annähernd

vergleichbar und es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE zwischen Alirocumab und Ezetimib nachgewiesen werden.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis SOC	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34/124 (27,4%)	38/126 (30,2%)	1,14 [0,64;2,05] 0,735	1,10 [0,73;1,64] 0,658	0,03 [-0,09;0,14] 0,658
	Erkrankungen des Nervensystems	15/124 (12,1%)	20/126 (15,9%)	1,37 [0,63;3,04] 0,498	1,31 [0,70;2,57] 0,401	0,04 [-0,05;0,13] 0,406
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13/124 (10,5%)	13/126 (10,3%)	0,98 [0,40;2,41] 1,000	0,98 [0,46;2,09] 1,000	-0,002 [-0,08;0,08] 1,000
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19/124 (15,3%)	26/126 (20,6%)	1,44 [0,71;2,93] 0,353	1,35 [0,78;2,38] 0,283	0,05 [-0,04;0,15] 0,291
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7/124 (5,6%)	13/126 (10,3%)	1,92 [0,68;5,90] 0,259	1,83 [0,76;5,26] 0,197	0,05 [-0,02;0,12] 0,216
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61/124 (49,2%)	54/126 (42,9%)	0,77 [0,46;1,31] 0,380	0,87 [0,66;1,15] 0,339	-0,06 [-0,19;0,06] 0,339
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26/124 (21,0%)	22/126 (17,5%)	0,80 [0,40;1,57] 0,587	0,83 [0,49;1,40] 0,504	-0,04 [-0,13;0,06] 0,504
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10/124 (8,1%)	13/126 (10,3%)	1,31 [0,51;3,49] 0,692	1,28 [0,58;3,12] 0,577	0,02 [-0,05;0,10] 0,577
<p>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>; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_±LMT und Ezetimib_±LMT). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. Exakte p-Werte und KIs wurden mittels konditionaler (OR) oder nicht-konditionaler (RR, RD) Prozeduren ermittelt, bei RR und RD basierend auf der standardisierten Teststatistik und Invertieren zweier 1-seitiger Tests.</p>						

In Tabelle 4-28 sind diejenigen unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen (SOC, *system organ class*) dargestellt, die in mindestens einer Patientengruppe bei mehr als 10 % der Patienten auftraten.

Am häufigsten wurden Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen als UE dokumentiert, gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Skelettmuskelloassozierte Ereignisse werden als UE von besonderem Interesse in Tabelle 4-34 bis Tabelle 4-36 detaillierter dargestellt. Des Weiteren sind Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in den einzelnen Studien aufgetreten. Insgesamt lässt sich keine Tendenz für einen Vorteil bzw. Nachteil einer Behandlung ableiten, sodass ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT} angenommen werden kann.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Darstellung)

Studie	Behandlung (N)	UE mild	UE moderat	UE schwer
		n (%)	n (%)	n (%)
ALTERNATIVE				
Label- konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	42 (33,9%)	45 (36,3%)	13 (10,5%)
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	40 (31,7%)	50 (39,7%)	14 (11,1%)
N: Anzahl der Patienten in der <i>Safety</i> -Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden Ereignis Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab _{±LMT} und Ezetimib _{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.				

Der Großteil der in den Studien dokumentierten unerwünschten Ereignisse war von milder oder moderater Schwere. Der Anteil der Patienten mit UE schwerer Ausprägung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	124	10 (8,1%)	1,20 [0,5; 2,9]	1,18 [0,5; 2,6]	0,02 [-0,06; 0,09]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	12 (9,5%)	0,684	0,684	0,684
zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	5 (7,1%)	1,67 [0,5; 5,3]	1,60 [0,6; 4,5]	0,04 [-0,05; 0,14]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	79	9 (11,4%)	0,379	0,381	0,368
Label- und zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	5 (7,1%)	1,37 [0,5; 4,1]	1,3 [0,5; 3,6]	0,02 [-0,06; 0,10]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	12 (9,5%)	0,572	0,573	0,556
<p>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</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT- Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.</p>						

SUE waren insgesamt selten (vgl. Tabelle 4-30). Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Patientengruppen waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, einzig in der zVT-konformen Population traten tendenziell etwas mehr SUE bei den Patienten der Alirocumab-Gruppe auf. Es gab jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der SUE zwischen Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}.

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
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Ezetimib _± LMT 10 mg (N=122)	124	0	-	-	-
	Alirocumab _± LMT 75/150 mg (N=126)	126	0			
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 Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab _± LMT und Ezetimib _± LMT). Entspricht der ITT-Population.						

In der Studie ALTERNATIVE traten keine UE mit Todesfolge auf.

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 ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	124	31 (25,0%)	0,67 [0,4; 1,2]	0,73 [0,5; 1,2]	-0,07 [-0,17; 0,03]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	23 (18,3%)	0,196	0,198	0,194
zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	16 (22,9%)	0,93 [0,4; 2,0]	0,94 [0,5; 1,7]	-0,01 [-0,15; 0,12]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	79	17 (21,5%)	0,844	0,844	0,845
Label- und zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	16 (22,9%)	0,75 [0,4; 1,6]	0,80 [0,4; 1,4]	-0,05 [-0,17; 0,07]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	23 (18,3%)	0,44	0,437	0,449
<p>N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.</p>						

Bezüglich der Rate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für Alirocumab_{±LMT} gegenüber Ezetimib_{±LMT}. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT} nachgewiesen werden. In der zVT-konformen Population war der tendenzielle Vorteil von Alirocumab_{Mono} im Vergleich zu Ezetimib_{Mono} geringer als bei der Label- (und zVT-konformen) Population.

Die Rate der Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, ist in der Studie ALTERNATIVE im Vergleich zu den anderen ODYSSEY-Studien (vgl. Modul 4A) relativ hoch. Der Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung waren in allen Behandlungsgruppen Muskelbeschwerden (Alirocumab_{±LMT}: 15,1%, Ezetimib_{±LMT}: 18,5%).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren schwerwiegende oder nicht-schwerwiegende UE, die in den Studienprotokollen präspezifiziert waren und gesondert

dokumentiert wurden (siehe Operationalisierung in Tabelle 4-25). In Tabelle 4-33 sind die Gesamtraten der einzelnen UEBI dargestellt. Aufgrund der Relevanz der skelettmuskelassoziierten Beschwerden werden diese im Detail in Tabelle 4-34 bis Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis SOC	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	6/124 (4,8%)	6/126 (4,8%)	0,98 [0,26;3,79] 1,000	0,98 [0,30;3,23] 1,000	-0,001 [-0,06;0,06] 1,000
	allergische Reaktionen	9/124 (7,3%)	12/126 (9,5%)	1,35 [0,50;3,76] 0,677	1,31 [0,57;3,23] 0,541	0,02 [-0,04;0,10] 0,541
	neurologische Ereignisse	4/124 (3,2%)	11/126 (8,7%)	2,87 [0,82;12,7] 0,115	2,71 [0,91;14,3] 0,071	0,06 [-0,005; 0,12] 0,071
	neurokognitive Ereignisse	2/124 (1,6%)	3/126 (2,4%)	1,49 [0,17;18,1] 1,000	1,48 [0,24;14,8] 0,765	0,008 [-0,04;0,05] 0,765
	erhöhte ALT-Werte	0/124	0/126	-	-	-
	ophthalmologische Ereignisse	1/124 (0,8%)	1/126 (0,8%)	0,98 [0,01;77,9] 1,000	0,98 [0,03;32,9] 1,000	-0,0001 [-0,04;0,04] 1,000
	hämolytische Anämie	0/124	0/126	-	-	-
<p>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>; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population. ^aOR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. Exakte p-Werte und KIs wurden mittels konditionaler (OR) oder nicht-konditionaler (RR, RD) Prozeduren ermittelt, bei RR und RD basierend auf der standardisierten Teststatistik und Invertieren zweier 1-seitiger Tests.</p>						

UEBI wurden – mit Ausnahme der skelettmuskelassoziierten Ereignisse – bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet (vgl. Tabelle 4-33). Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens lokaler Reaktionen der Injektionsstelle, neurokognitiver und ophthalmologischer Ereignisse. Leberschäden und hämolytische Anämie traten nicht auf. Wie auch in den übrigen ODYSSEY-Studien war eine leicht höhere Rate von allergischen Ereignissen bei den mit Alirocumab behandelten Patienten zu beobachten (vgl. Modul 4A).

Des Weiteren traten in der Gruppe der mit Alirocumab behandelten Patienten häufiger neurologische Ereignisse auf, jedoch hatten sechs der elf betroffenen Patienten bereits vor Beginn der Studie entsprechende neurologische Beschwerden, so dass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich ist.

Skelettmuskelassoziierte Ereignisse traten in der Ezetimib-Behandlungsgruppe zu 41,1 % und in der Alirocumab-Behandlungsgruppe zu 32,5 % auf (vgl. Tabelle 4-34).³²

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Gesamtrate skelettmuskelassoziierte Ereignisse nach MedDRA SOC (identifiziert durch CMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label-konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	124	51 (41,1%)	0,69 [0,4; 1,2]	0,79 [0,6; 1,1]	-0,09 [-0,21; 0,03]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	41 (32,5%)	0,16	0,162	0,158
zVT-konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	25 (35,7%)	1,04 [0,5; 2,04]	1,03 [0,7; 1,6]	0,01 [-0,145; 0,17]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	79	29 (36,7%)	0,9	0,9	0,9
Label- und zVT-konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	25 (35,7%)	0,87 [0,5; 1,6]	0,91 [0,6; 1,4]	-0,03 [-0,17; 0,11]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	41 (32,5%)	0,625	0,65	0,654
<p>N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; CMQ: <i>Company MedDRA query</i>; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.</p>						

³² In der Studie ALTERNATIVE wurden skelettmuskelassoziierte UE auf zwei Wegen erfasst: Die Zusammenfassung der Raten der UE nach nach MedDRA SOC (Tabelle 4-28) beruht auf der Auswertung der Angaben im eCRF, während die Auswertung der skelettmuskelassoziierten UE, die in Tabelle 4-34 dargestellt sind, auf einer Erfassung von skelettmuskelassoziierten Beschwerden laut CMQ (*Company MedDRA query*) beruht. Die Erfassung der skelettmuskelassoziierten Beschwerden laut CMQ umfasst nur solche Ereignisse, die typischerweise mit der Einnahme von Statinen assoziiert sind, während im eCRF alle skelettmuskelassoziierten Beschwerden enthalten sind. Aus diesem Grund ergeben sich bei der Auswertung der skelettmuskelassoziierten UE laut eCRF höhere Raten als bei der Auswertung laut CMQ.

Bezüglich der Gesamtrate skelettmuskelassoziierter Ereignisse nach MedDRA SOC (identifiziert durch CMQ) zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für Alirocumab_{±LMT} (32,5 %) gegenüber Ezetimib_{±LMT} (41,1 %). In der zVT-konformen Population konnte der tendenzielle Vorteil von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib nicht bestätigt werden. Unabhängig von der ausgewerteten Population wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alirocumab und Ezetimib nachgewiesen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für skelettmuskelassozierte Ereignisse nach SOC (identifiziert durch CMQ), die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Ezetimib _{±LMT} 10 mg (N=122)	124	25 (20,2%)	0,75 [0,4; 1,4]	0,79 [0,5; 1,3]	-0,04 [-0,14; 0,05]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	20 (15,9%)	0,379	0,379	0,377
zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	13 (18,6%)	1,03 [0,5; 2,3]	1,02 [0,5; 2,0]	0,004 [-0,12; 0,13]
	Alirocumab _{Mono} 75/150 mg (N=79)	79	15 (19,0%)	0,948	0,948	0,948
Label- und zVT- konforme Population	Ezetimib _{Mono} 10 mg (N=69)	70	13 (18,6%)	0,83 [0,4; 1,8]	0,86 [0,5; 1,6]	-0,03 [-0,14; 0,08]
	Alirocumab _{±LMT} 75/150 mg (N=126)	126	20 (15,9%)	0,629	0,628	0,634
<p>N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; CMQ: <i>Company MedDRA query</i>; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>zVT-konforme Patientenpopulation: Alirocumab- und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>Label- und zVT-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT}) und Ezetimib-Patienten, die in der Studie keine LMT-Hintergrundtherapie erhielten.</p> <p>^aOR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.</p>						

Skelettmuskelassozierte Ereignisse, die als schwerwiegend kategorisiert wurden oder zum Tod führten, wurden in ALTERNATIVE nicht beobachtet. Zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten skelettmuskelassozierte Ereignisse in der Ezetimib_{±LMT}-Behandlungsgruppe bei 20,2 % und in der Alirocumab_{±LMT}-Behandlungsgruppe bei 15,9 % der Patienten. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Wie bei der Gesamtrate

der skelettmuskelassoziierten Ereignisse sind die Raten der Therapieabbrüche aufgrund skelettmuskelassoziierter Beschwerden in der zVT-konformen Population sehr ähnlich (vgl. Tabelle 4-35).

Die einzelnen Ausprägungen der skelettmuskelassoziierten Ereignisse sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Diese unterscheiden sich in den Behandlungsgruppen ebenfalls kaum voneinander.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für skelettmuskelassoziierte Ereignisse nach SOC (identifiziert durch CMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis SOC	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Muskelschmerz	29/124 (23,4%)	31/126 (24,6%)	1,07 [0,57;2,00] 0,939	1,05 [0,67;1,65] 0,857	0,01 [-0,09;0,12] 0,857
	Rückenschmerz	7/124 (5,6%)	5/126 (4,0%)	0,69 [0,17;2,61] 0,747	0,70 [0,21;2,24] 0,577	-0,02 [-0,08;0,04] 0,577
	Muskelkrampf	9/124 (7,3%)	5/126 (4,0%)	0,53 [0,14;1,82] 0,393	0,55 [0,15;1,65] 0,279	-0,03 [-0,10;0,03] 0,279
	Schmerz in den Extremitäten	4/124 (3,2%)	5/126 (4,0%)	1,24 [0,26;6,40] 1,000	1,23 [0,30;5,47] 0,835	0,007 [-0,05;0,06] 0,835
	Muskuloskelettale Beschwerden	3/124 (2,4%)	2/126 (1,6%)	0,65 [0,05;5,79] 0,985	0,66 [0,07;4,05] 0,741	-0,008 [-0,05;0,03] 0,741
	Muskuloskelettale Schmerzen	0/124	2/126 (1,6%)	∞ [0,19; ∞] 0,506	∞ [0,36; ∞] 0,216	0,02 [-0,01;0,06] 0,216
	Muskelschwäche	2/124 (1,6%)	1/126 (0,8%)	0,49 [0,01;9,51] 0,988	0,49 [0,02;5,46] 0,673	-0,008 [-0,05;0,03] 0,673
	Muskuloskelettale Steifheit	1/124 (0,8%)	1/126 (0,8%)	0,98 [0,01;77,9] 1,000	0,98 [0,03;32,9] 1,000	-0,0001 [-0,04;0,04] 1,000
	Muskelermüdung	1/124 (0,8%)	0/126	0 [0;38,38] 0,992	0 [0;14,43] 0,5228	-0,008 [-0,04;0,02] 0,5528
	<p>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>; CMQ: <i>Company MedDRA query</i> KHK: koronare Herzkrankheit; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. Exakte p-Werte und KIs wurden mittels konditionaler (OR) oder nicht-konditionaler (RR, RD) Prozeduren ermittelt, bei RR und RD basierend auf der standardisierten Teststatistik und Invertieren zweier 1-seitiger Tests.</p>					

Kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label-konforme Population	Ezetimib _± LMT 10 mg (N=122)	124	1 (0.8%)	3,00 [0,3; 29,2]	2,95 [0,3; 28,0]	0,02 [-0,02; 0,05]
	Alirocumab _± LMT 75/150 mg (N=126)	126	3 (2.4%)	0,344	0,346	0,318
<p>N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_±LMT und Ezetimib_±LMT). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.</p>						

Kardiovaskuläre Ereignisse traten sehr selten auf. Bei der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Tabelle 4-38 sind die aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis SOC	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
ALTERNATIVE						
Label- konforme Population	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/124	0/126	-	-	-
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0/124	1/126 (0,8%)	∞ [0,03; ∞] 1,000	∞ [0,07; ∞] 0,510	0,008 [-0,02;0,04] 0,510
	tödlicher und nicht- tödlicher Schlaganfall	0/124	0/126	-	-	-
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/124	0/126	-	-	-
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/124	0/126	-	-	-
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	1/124 (0,8%)	3/126 (2,4%)	3,00 [0,24;158,8] 0,634	2,95 [0,30;75,8] 0,536	0,02 [-0,02;0,06] 0,536
	<p>N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; KHK: koronare Herzkrankheit; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz</p> <p>Label-konforme Patientenpopulation: Alle Alirocumab- und Ezetimib-Patienten (mit und ohne LMT-Hintergrundtherapie; Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT}). Entspricht der ITT-Population.</p> <p>^a Mehrfachnennungen möglich</p> <p>^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. Exakte p-Werte und KIs wurden mittels konditionaler (OR) oder nicht-konditionaler (RR, RD) Prozeduren ermittelt, bei RR und RD basierend auf der standardisierten Teststatistik und Invertieren zweier 1-seitiger Tests.</p>					

Auftreten von anti-Alirocumab-Antikörpern

In den ODYSSEY-Studien wurde die Bildung von anti-Alirocumab-Antikörpern (*anti-drug antibody*, ADA) im Zusammenhang mit der Studien-Behandlung untersucht. In der Studie ALTERNATIVE wurden bei 4 (3,3%) der mit Alirocumab_{±LMT} behandelten Patienten ADA nachgewiesen. Der positive Antikörper-Nachweis war in 2 Fällen persistierend und in zwei Fällen nur vorübergehend. Neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper (NAb, *neutralizing antibodies*) wurden in Woche 24 nur bei einem von drei Patienten nachgewiesen. Die Daten deuten nicht auf einen Zusammenhang zwischen NAb und der LDL-C-senkenden Wirkung oder der Verträglichkeit von Alirocumab hin.

Das Vorhandensein von ADA hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung mit Alirocumab, d.h. das Ausmaß der LDL-C-Senkung war in ADA-positiven und ADA-negativen Patienten vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse traten bei allen ADA-positiven Patienten auf. Das Vorhandensein von ADA führte jedoch nicht zu einem relevanten Unterschied von unerwünschten Ereignissen.

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.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für das Teilanwendungsgebiet B lag mit der Studie ALTERNATIVE nur eine zulassungsrelevante Studie vor. Eine Meta-Analyse auf Basis zulassungsrelevanter Studien ist daher nicht möglich.³³

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.

³³ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G (**inklusive Meta-Analysen** der Studien ALTERNATIVE und CHOICE II).

Subgruppenanalysen zum Endpunkt „LDL-C-Senkung“

In der Studie ALTERNATIVE wurden verschiedene Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen“ (LDL-C-Senkung) a priori definiert (vgl. Tabelle 4-3). Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen nach Region posthoc durchgeführt.³⁴

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde ein Niveau von $\alpha = 0,05$ des Interaktions-p-Wertes entsprechend der IQWiG Methodik als Beleg und ein Niveau von $\alpha = 0,20$ als Hinweis auf ein effektmodifizierendes Merkmal gewertet. Wurden nach dieser Methodik in einer Subgruppe signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt (p (Interaktion) $\leq 0,2$), wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene aufgeführt, verglichen und bewertet.

Für alle weiteren Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll oder SAP a priori festgelegt. Für die frühe Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit (Skelettmuskel-assoziierte unerwünschte Ereignisse) post hoc durchgeführt: Geschlecht, Alter, Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja/nein), Basiswert LDL-C und Region [39]. Die Faktoren Vorausgegangener MI oder Schlaganfall sowie Basis-LDL-C-Wert wurden als Parameter für die Krankheitsschwere untersucht. Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sind für den Nachweis des Zusatznutzens von Alirocumab nicht relevant, da sich in den Subgruppenanalysen kein Beleg für eine klinisch relevante Effektmodifikation ergab. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation.

³⁴ Alle Subgruppenanalysen basieren auf der Label-konformen Population (entspricht der ITT-Population der Studie) und wurden weder für die zVT-konforme noch für die Label- und zVT-konforme Population berechnet, da eine Subgruppenanalyse von einer Subgruppenanalyse als nicht sinnvoll erachtet wird.

Darstellung der Interaktions-p-Werte

Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (I)

Studie	Geschlecht	Alter ¹	Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja/nein)	Basiswert LDL-C ²	Region	Zusätzliche LMT-Behandlung (ja/nein)
ALTERNATIVE	0,3816	0,8306	0,3971	0,4036	0,1397	0,1579

MI: Myokardinfarkt; LDL: *low density lipoprotein*; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; heFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

¹ Altersgrenzen: < 65 Jahre/ ≥ 65 bis < 75 Jahre/ ≥ 75 Jahre

² Grenzen für LDL-C: < 100 / ≥ 100 < 130 / ≥ 130 < 160 / ≥ 160 mg/dl

Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (II)

Studie	BMI (< 30 / ≥ 30 kg/m ²)	Moderate Niereninsuffizienz (ja/nein)	Diabetes (ja/nein)	Basiswert HDL-C (< 40 / ≥ 40 mg/dl)	Basiswert TRG (< 150/ ≥ 150 mg/dl)	Basiswert Lp(a) (< 30 / ≥ 30 < 50 / ≥ 50 mg/dl)
ALTERNATIVE	0,7381	0,0205	0,5421	0,3596	0,3073	0,4377

HDL: *high density lipoprotein*; TRG: Triglyceride; Lp(a): Lipoprotein(a); PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

Darstellung der Subgruppenanalysen im Detail für Subgruppenanalysen mit p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2

Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse nach zusätzlicher LMT-Behandlung – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	Zusätzliche LMT-Behandlung			Keine zusätzliche LMT-Behandlung		
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)							
ALTER-NATIVE	Ezetimib (N=122)	53	191,8 (71,8)/ 158,6(54,2) -14,3 (3,3)	-36,1 (4,9) [-45,9; -26,3] <0,0001	69	196,1 (71,2)/ 164,1 (66,1) -14,8 (3,0)	-27,0 (4,1) [-35,0;-19,0] <0,0001
	Alirocumab 75/150 (N=126)	47	169,5 (46,5)/ 76,7 (33,3) -50,4 (3,7)		79	204,0 (82,1)/ 119,4 (77,2) -41,8 (2,8)	
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24 ^a LSM, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.							

Die Subgruppenanalysen ergaben im Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei Patienten mit und ohne zusätzliche LMT. Dabei ist der Behandlungseffekt mit Ezetimib in beiden Gruppen gleich, unabhängig vom Vorliegen einer weiteren LMT. Bei der Behandlung mit Alirocumab zeigt sich jedoch ein etwas stärkerer Behandlungseffekt bei den Patienten, die eine weitere LMT als Hintergrundtherapie bekamen im Vergleich zu den Patienten, die Alirocumab als Monotherapie bekamen. Die Ursache für diesen Unterschied liegt wahrscheinlich im PCSK9-induzierenden Effekt vieler LMT. Durch die Induktion von PCSK9 kommt es zu einer negativen Gegenregulation und einer Limitation der LDL-C-senkenden Wirkung. Dieser Limitation wirkt Alirocumab als PCSK9-Inhibitor entgegen. Dadurch kommt es in der Kombination von Alirocumab mit weiteren LMT zu einem additiven Effekt der LDL-C-senkenden Wirkung von Alirocumab und der Verstärkung des LDL-C-senkenden Effekts der anderen LMT. Insgesamt zeigen aber sowohl die Mono- als auch die Kombinationstherapie einen signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zwischen Alirocumab und Ezetimib.

Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse nach Region– Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung	Ezetimib		Alirocumab 75/150		LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)						
ALTER- NATIVE	Nordamerika	86	189,3 (68,6)/	95	178,7 (54,1)/	-30,0 (3,7)
			157,4 (64,7)		96,7 (53,4)	[-37,2; -22,8]
			-16,6 (2,6)		-46,6 (2,5)	< 0,0001
	Westeuropa	20	241,6 (82,6)/	19	251,4 (123,4)/	-19,9 (7,9)
			188,1 (55,5)		140,8 (117,8)	[-35,5; -4,3]
			-17,8 (5,7)		-37,8 (5,8)	0,0162
Rest der Welt	16	161,5 (35,6)/	12	193,9 (50,3)/	-44,2 (9,3)	
		154,0 (31,1)		103,5 (51,8)	[-62,5; -25,8]	
		0,4 (6,2)		-43,7 (6,9)	< 0,0001	
n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert nach Woche 24; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert, W24: Wert zu Woche 24						
^a LSM, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.						

Der Interaktionstest zeigte einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts in den Subgruppen nach Region. Es handelt sich dabei vermutlich um ein zufälliges Ergebnis, das aufgrund des multiplen Testens, der teilweise geringen Gruppengröße und der stark unterschiedlichen LDL-C-Ausgangswerte in den Subgruppen entstanden ist. Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib kann jedoch in allen Regionen signifikant nachgewiesen werden, so dass sich auf Basis dieser Analyse kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation ergibt.

Tabelle 4-43: Subgruppenanalyse nach moderater Niereninsuffizienz – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	Moderate Niereninsuffizienz			Moderate Niereninsuffizienz		
		Ja			Nein		
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) < 0,05)							
ALTER- NATIVE	Ezetimib (N=122)	8	172,9 (46,3)/ 127,3 (21,1)	1,1 (13,8) [-26,1; 28,3] 0,9353	114	195,7 (72,5)/ 164,0 (61,8)	-32,0 (3,2) [-38,3; -25,6] <0,0001
	Alirocumab 75/150 (N=126)	6	165,5 (48,3)/ 123,3 (71,3)		120	192,4 (73,6)/ 103,4 (68,1)	
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert							
^a LSM, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.							

Der Interaktionstest zeigte einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (ja/nein). In der Gruppe der Patienten ohne Niereninsuffizienz kann ein signifikanter positiver Effekt auf die LDL-C-Senkung durch Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib nachgewiesen werden, wohingegen in der Gruppe der Patienten mit moderater Niereninsuffizienz kein signifikanter Behandlungsunterschied zu bestehen scheint. Auf Basis dieser Analyse lässt sich jedoch kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation ableiten, da nur sehr wenige Patienten eine moderate Niereninsuffizienz aufwiesen und daher die Gruppengrößen sehr klein waren.

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.

Morbidität

Änderung des LDL-C-Wertes

Unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation (+/-LMT) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 Wochen. Der absolute Unterschied in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C betrug in der Label-konformen Population nach 24 Wochen Behandlung -30,4 % [95% KI: -36,6;-24,2]. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g von -1,26 [95% KI: -1,51;-1,00] belegt, dass es sich um einen großen und somit klinisch relevanten Effekt handelt. In der zVT-konformen Population (Hedges' g: -1,03 [95 % KI: -1,36;-0,70]) sowie Label- und zVT-konformen Population (Hedges' g: -1,14 [95 % KI: -1,45; -0,84]) zeigte sich auf Basis sehr ähnlicher LDL-C-Werte ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Alirocumab gegenüber Ezetimib.

Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation (+/-LMT) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 Wochen erreicht haben.

In der Label-konformen Population wurde im Vergleich von Alirocumab_{±LMT} zu Ezetimib_{±LMT} eine statistisch signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 43 Prozentpunkte und ein Odds Ratio von 19,5 [95% KI: 6,9; 55,2] erreicht. In der zVT-konformen Population wurde durch Alirocumab_{Mono} versus Ezetimib_{Mono} eine statistisch signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 33 % und ein Odds Ratio von 11,3 [95% KI: 3,0; 42,1] erreicht. In der Label- und zVT-konformen Population war eine Überlegenheit von Alirocumab_{±LMT} zu Ezetimib_{Mono} in der gleichen Größenordnung wie der Label-konformen Population zu beobachten.

Sicherheit

Die Gesamtraten der UE in den einzelnen Patientenpopulationen waren annähernd vergleichbar. Der Großteil der in den Studien dokumentierten unerwünschten Ereignisse war von milder oder moderater Schwere. Der Anteil der Patienten mit UE schwerer Ausprägung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

SUE waren insgesamt selten. Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Patientengruppen waren vergleichbar, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Alirocumab und Ezetimib konnten nicht nachgewiesen werden. UE mit Todesfolge traten nicht auf.

Bezüglich der Rate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für Alirocumab_{±LMT} gegenüber Ezetimib_{±LMT}. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. UEBI wurden, mit Ausnahme der skelettmuskelassoziierten Ereignisse, bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens lokaler Reaktionen der Injektionsstelle, neurokognitiver und ophthalmologischer Ereignisse. Leberschäden und hämolytische Anämie traten nicht auf. Kardiovaskuläre

Ereignisse traten nur sehr selten auf und es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend lässt sich kein Vorteil bzw. Nachteil einer Behandlung ableiten, sodass ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Alirocumab_{±LMT} und Ezetimib_{±LMT} angenommen werden kann.

Subgruppenanalysen

Es wurden verschiedene Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen“ (LDL-C-Senkung) a priori definiert und durchgeführt. Im Hinblick auf die Interaktionstests deuteten einige p-Werte auf einen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zwischen den entsprechenden Gruppen hin. Bei näherer Betrachtung konnte jedoch für keine Subgruppe ein Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Effektmodifikation abgeleitet werden.

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 4-44: 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 4-45: 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 4-46: 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: 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 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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 weiteren Untersuchungen 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.

Für Teilanwendungsgebiet B liegt mit der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE eine zulassungsrelevante und in die Bewertung eingeschlossene Studie vor.³⁵ Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6).

Für die Studie ALTERNATIVE kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Es handelt sich um eine doppelblinde RCT. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (ja/nein). Es kann von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden, so dass die interne Validität der Studie gewährleistet war. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Für alle Endpunkte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Die betrachteten Endpunkte sind patientenrelevant oder sind valide Surrogate. Die Senkung der LDL-C-Werte ist ein valides Surrogat für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang mit der Reduktion erhöhter LDL-C-Werte konnte unabhängig vom Mechanismus der LDL-C-Senkung nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2). Beim Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ kann von einer immanenten Patientenrelevanz ausgegangen werden.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der vorliegenden Nachweise als sehr hoch zu betrachten.

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

³⁵ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

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.

Die folgende Tabelle 4-53 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse aus der Studie ALTERNATIVE. Dabei wurde primär die gesamte ITT-Population (Label-konforme Population) sowie unterstützend die zVT-konforme Population (Alirocumab_{Mono} versus Ezetimib_{Mono}) betrachtet.

Sofern auf den jeweiligen Endpunkt anwendbar, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Konfidenzintervalle der dichotomen Effektmaße bestimmt. Für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ wurde primär das OR herangezogen.³⁶ Entsprechend der IQWiG-Methodik wurde bei einem nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptom (bzw. Folgekomplikation) und Nebenwirkungen ein Effekt als „beträchtlich“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten > 1 wurde dieser Schwellenwert mittels

³⁶ Für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ wurden die RR lediglich post hoc - basierend auf den OR, die aus der primären, a priori festgelegten statistischen Auswertung des Endpunkts stammen, - berechnet, da mittels der Methodik der primären Auswertung (multiple Imputation und logistische Regression) keine Berechnung von RR möglich war.

Kehrwertbildung auf 1,25 festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ eingestuft, wenn die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 überschritt.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1986) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen *kleinen* Effekt, 0,5 einen *mittleren* und 0,8 einen *großen* Effekt [49]. Dieser Vorschlag wurde von Rosenthal (1996) für standardisierte Mittelwertdifferenzen von 1,3 um die Definition eines *sehr großen* Effektes ergänzt [50]. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde in Anlehnung an einen Vorschlag des IQWiG auf Grundlage des 95% KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet [51]:

Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges' g...	Bewertung
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] nicht aus	kein relevanter Effekt
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5]	relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8]	relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8] aus, nicht aber Werte im Bereich [-1,3 ; 1,3]	relevanter Effekt mit großer Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-1,3 ; 1,3] aus	relevanter Effekt mit sehr großer Effektstärke

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab (ODYSSEY ALTERNATIVE)

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Prozentuale Änderung des LDL-C-Werts	<p>Label-konforme Population Vorteil gegenüber Ezetimib_{±LMT}: <u>klinisch relevanter Effekt mit großer Effektstärke</u> LSMD: -30,4 [-36,6;-24,2] p < 0,0001 H^g: -1,26 [-1,51;-1,00]</p> <p>zVT-konforme Population Vorteil gegenüber Ezetimib_{Mono}: <u>klinisch relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke</u> LSMD -26,8 [-35,5;-18,2] p <0,0001 H^g: -1,03 [-1,36;-0,70]</p>	Beträchtlich
Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	<p>Label-konforme Population Vorteil gegenüber Ezetimib_{±LMT}: <u>beträchtlicher Effekt</u> OR: 19,50 [6,9;55,2] p < 0,0001 RR: 10,07 [4,2; 24,4] p <0,0001</p> <p>zVT-konforme Population Vorteil gegenüber Ezetimib_{Mono}: <u>beträchtlicher Effekt</u> OR: 11,30 [3,0; 42,1] p <0,0001 RR: 7,57 [2,4; 23,9] p < 0,001</p>	Beträchtlich
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	<p>Label-konforme Population und zVT-konforme Population Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum dauerhaften Abbruch der Therapie führen, Gesamtrate UE mit Todesfolge, Gesamtrate skelettmuskelassoziierte Ereignisse nach MedDRA SOC (identifiziert durch CMQ), Gesamtrate kardiovaskuläre UE: <u>kein signifikanter Unterschied</u></p>	Kein Zusatznutzen/ größerer Schaden belegbar
KI: Konfidenzintervall; LSMD: <i>Least Square</i> Mittelwertdifferenz; H ^g : Hedges ^g ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: <i>Risk Ratio</i>		

Morbidität

Die Behandlung mit Alirocumab führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt.

Bezüglich der Reduktion der LDL-C-Werte sowie der Erreichung der LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikos, zeigte Alirocumab eine deutliche Überlegenheit

gegenüber Ezetimib. Somit führt eine Behandlung mit Alirocumab zu einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome (LDL-C).

Gemäß § 5 Abs. 7 ergibt sich für den Endpunkt Morbidität aufgrund der Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib.

Sicherheit

Alirocumab ist in Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der kardiovaskulären Ereignisse, der skelettmuskelassoziierten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib vergleichbar. Ereignisse mit Todesfolge sind in der Studie ALTERNATIVE nicht aufgetreten.

Ein Zusatznutzen/größerer Schaden von Alirocumab beim Endpunkt Sicherheit ist zusammenfassend **nicht belegbar**.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der multinationalen Studie ODYSSEY ALTERNATIVE bestand zu 90 % aus weißen Studienteilnehmern.

In der Studie wird die laut Fachinformation relevante Zielpopulation durch die Studienpopulation abgebildet: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt. Die betrachteten LDL-C-Zielwerte entstammen europäischen Leitlinien und sind somit für den deutschen Versorgungsalltag relevant [2, 3]. Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in der Studie erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Morbidität und Sicherheit ergibt sich für Alirocumab ein beträchtlicher Zusatznutzen. Es konnte bezüglich einzelner Endpunkte der Morbidität – der Erreichung der LDL-C-Zielwerte und der relativen LDL-C-Senkung – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib abgeleitet werden. Die Daten zum Endpunkt Sicherheit zeigen keinen Unterschied zwischen Alirocumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden anhand der Studie ALTERNATIVE abgeleitet. Es handelt sich dabei um eine Phase-III-Studie, welche der Evidenzstufe Ib entspricht, und für die von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und damit von einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden kann. Die qualitative Ergebnissicherheit wird somit als Hinweis bewertet.

Zusammenfassend ergibt sich für Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt.

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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).	Beträchtlich

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 randomisierte vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen durchgeführt.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁷, Molenberghs 2010³⁸). 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 2006³⁹) 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 2006⁴⁰) 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:

³⁷ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³⁸ 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.

³⁹ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

⁴⁰ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab beruht 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	Studienunterlagen (CSR und KRM)	Registereinträge	Publikationen
ALTERNATIVE	R727-CL-1119	[37]	[40-43]	-
CHOICE II ⁴¹	EFC13786	[47]	[44-46]	-

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

⁴¹ Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo) und kein Studienbericht vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich. Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE II nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE II erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

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. 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.
3. 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.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-017.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews Cardiology*; 11(5):276-89.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*; (3):Cd002091.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(31-32):523-9.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.

26. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna 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.
27. 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.
28. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005, inklusive IMPROVE-IT und OSLER-1/-2 und LONG TERM.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Gipe D (2014): Clinical Study Report (First-Step Analysis): 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, Protocol Number: R727-CL-1119 (ODYSSEY ALTERNATIVE).
38. Higgins JPT and Green S (editors) (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* The Cochrane Collaboration. [Zugriff: 15.07.2015]. URL: www.cochrane-handbook.org.
39. Sanofi (2015): Post-hoc Analysen für die Nutzenbewertung.
40. Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CL-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>
41. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (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
 42. Regeneron Pharmaceuticals (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
 43. 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 (NCT01709513). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709513>
 44. 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>
 45. Sanofi-Aventis (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
 46. Sanofi-Aventis (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
 47. Murphy J (2014): First Step Analysis Key Results Memo: 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, STUDY NUMBER: EFC13786, STUDY NAME: ODYSSEY CHOICE II.
 48. Schwabe U, Paffrath D (2014): Lipidsenkende Mittel. In: Arzneimittelverordnungsreport 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 733-42.
 49. Cohen J (1988): The t Test for Means. Chapter 2. In: Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed) Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates. S. 19-74.
 50. Rosenthal JA (1996): Qualitative descriptors of strength of association and effect size. Journal of Social Service Research; 21(4):37-59.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Allgemeine Methoden - Version 4.2. Stand: 22.04.2015 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
52. 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 ⁴²] – 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

⁴² 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 4-55: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE⁴³

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.10.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 October 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [52]	
#	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

⁴³ Wortvariationen von alirocumab und praluent (überprüft mittels Trunkierung) führten nicht zu weiteren Treffern.

Tabelle 4-56: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE⁴⁴

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 [52]	
#	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 4-57: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane⁴²

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

⁴⁴ 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 Untersuchungen 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 4-58: 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 Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Darunter sind 6 Phase-II- und 18 Phase-III-Studien. Zwei der Phase-III-Studien (ALTERNATIVE und CHOICE II) wurden als relevante Studien eingeschlossen. Die Studie CHOICE I wäre aufgrund einer Teilpopulation von statinintoleranten Patienten vermutlich ebenfalls grundsätzlich relevant gewesen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag jedoch noch kein Studienbericht vor. Der Anteil statinintoleranter Patienten in dieser Studie kann auf Basis der vorliegenden Key Results Memos nicht abgeleitet werden und es liegen keine

Auswertungen für die Subpopulation statinintoleranter Patienten vor. Aus diesem Grund konnte CHOICE I nicht für die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet B herangezogen werden. Die übrigen Studien wurden aufgrund der Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgründe vgl. Tabelle 4-59).

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 waren 2 Treffer relevante Studien. Nicht relevante Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe vgl. Tabelle 4-59).

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. Insgesamt waren 3 Treffer relevant. Die nicht relevanten Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe vgl. Tabelle 4-59) .

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. Alle Treffer waren nicht relevante Studien und wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe vgl. Tabelle 4-59).

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 Untersuchungen 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 Untersuchungen 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 4-59: 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	ESCAPE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2015): 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	A1 (Patientenpopulation 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
3	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
4	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	A1 ⁴⁵ (Patientenpopulation nicht wie definiert)
5	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
6	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

⁴⁵ Die Studie CHOICE I endete im Mai 2015 und zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt noch kein abschließender Studienbericht vor. Die Studienpopulation von CHOICE I bestand zu einem Drittel aus Patienten ohne begleitende Statintherapie. Wie hoch der Anteil statinintoleranter Patienten in dieser Gruppe ist, kann auf Basis der vorliegenden Key Results Memos nicht abgeleitet werden und es liegen keine Auswertungen für die Subpopulation statinintoleranter Patienten vor. Aus diesem Grund kann CHOICE I nicht für die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet B herangezogen werden.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (NCT02107898). Stand des Eintrags: 23.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107898	
7	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
8	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
9	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
10	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
11	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
12	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
13	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.	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644188	
14	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
15	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
16	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
Phase-II-Studien		
17	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
18	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
19	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
20	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
21	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:	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576484	
22	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
Phase-I-Studien		
23	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)
24	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)
25	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)
26	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)
27	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)
28	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)
29	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:	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448317	
30	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)
31	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)
32	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)
33	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	ESCAPE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
2	ESCAPE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (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	
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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
4	MONO Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11716 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the	

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia (EUCTR2011-001424-38-BE). Stand des Eintrags: 07.10.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001424-38	
5	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
6	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	
7	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
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 - 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	
9	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
10	EFC13672 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): U1111-1115-7486;Efc13672 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
11	LPS14245	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	(Patientenpopulation nicht wie definiert)
12	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
13	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
14	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
15	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
16	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: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01617655	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
17	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01644175). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644175	
18	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
19	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
20	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
21	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	
22	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
23	OPTIONS II Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1118;105574 - 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 - 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	

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
Phase-II-Studien		
24	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
25	CL-1003 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
26	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
27	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
28	CL-1032 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
29	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 Alirocumab in Patients With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
30	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1018 - A Phase 2 Pilot	

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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		
31	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)
32	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)
33	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)
34	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)
35	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)
36	NCT01448304 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
37	NCT01448317	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	(Patientenpopulation nicht wie definiert)
38	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)
39	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)
40	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)
41	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	ESCAPE Sanofi, 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 (2014-001917-20). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001917-20	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
2	MONO Sanofi (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 (2011-001424-38). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001424-38	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
3	OUTCOMES Sanofi (2012): Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,	A1 (Patientenpopulation

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	nicht wie definiert)
4	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
5	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
6	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
7	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
8	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 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
9	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
10	COMBO II	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	(Patientenpopulation nicht wie definiert)
11	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
12	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
13	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
Phase-II-Studien		
14	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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
<i>PharmNet.Bund</i>		
Phase-III-Studien		
1	OUTCOMES 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
2	COMBO II 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	
3	LONG TERM 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
4	OPTIONS I 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
5	OPTIONS II 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	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
6	ESCAPE Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (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	A1 (Patientenpopulation 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 4-60 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 4-60 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY ALTERNATIVE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Patienten mit primärer (nicht familiärer und heterozygoter familiärer) Hypercholesterinämie und moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko und bekannter Statinintoleranz.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib bei Patienten mit primärer (nicht familiärer und heterozygoter familiärer) Hypercholesterinämie und moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko und bekannter Statinintoleranz.</p> <p>Hypothese:</p> <p>μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Ezetimib- bzw. Alirocumab-Arm.</p> <p>Folgende Hypothese sollte getestet werden:</p> <p>$H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib auf LDL-C nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von Alirocumab auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab, einschließlich der Inzidenzrate von Skelettmuskel-assoziierten unerwünschten Ereignissen und aufgrund dessen stattgefundenen Therapieabbrüchen • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs) • Erlangen von Informationen zur Langzeitsicherheit von Alirocumab während der open-label Phase
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Insgesamt besteht die Studie aus sechs Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (1Woche) • Washout (2 Wochen) • einfachverblindete Run-in-Phase unter Placebo-Gabe (4 Wochen) • doppelblinde Behandlungsphase (24 Wochen) • optionale open-label Weiterbehandlung mit Alirocumab (3 Jahre) • Follow-Up ohne Medikation (8 Wochen) * <p>* Für Patienten, die nicht in die Open-label-Phase aufgenommen werden konnten oder wollten, folgte die Follow-Up-Phase im direkten Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase</p> <p>Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beziehen sich ausschließlich auf die 24-wöchige</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>doppelblinde Behandlungsphase. Im Folgenden wird deshalb nur auf diese Phase der Studie eingegangen.</p> <p>Die doppelblinde Behandlungsphase ist wie folgt charakterisiert: Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte und double-dummy Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:2:1 (Alirocumab:Ezetimib:Atorvastatin)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Global Amendment No. 1 (24-Jan-2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer Open-label-Phase (in allen Ländern außer in Norwegen mit Hilfe von Local Amendments umgesetzt) <p>Clinical Trial Protocol Global Amendment No. 2 (13-Feb-2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Änderungen <p>Clinical Trial Protocol Global Amendment No. 3 (02-May-2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass nach Absetzen der Studienmedikation die Einnahme von Ezetimib erlaubt ist <p>Clinical Trial Protocol Global Amendment No. 4 (08-Apr-2014): Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt (anstelle ANCOVA) • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für stetige, normalverteilte sekundäre Endpunkte (anstelle ANCOVA) sowie der robusten logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte • Verwendung der logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für binäre sekundäre Endpunkte (anstelle exakter bedingter logistischer Regression) <p>Clinical Trial Protocol Local Amendments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frankreich No.1 (24-Jan-2014): Ausschluss von Patienten mit einer bekannten Erkrankung des Sehnerves • Umsetzung der globalen Amendments • Keine weiteren relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit primärer (nicht familiärer und heterozygoter familiären) Hypercholesterinämie* und moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko** und bekannter Statintoleranz***. <p>*Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die klinische Diagnose muss entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein.</p> <p>**moderates kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 1\%$ und $< 5\%$, basierend auf der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Systematic COronary Risk Estimation (SCORE)</p> <p>Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 5\%$ (basierend auf SCORE), moderater chronischer Nierenerkrankung, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden, oder heterozygote Hypercholesterinämie ohne koronare Herzerkrankung oder dem entsprechenden Risiko dafür.</p> <p>Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als vorangegangene koronare Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAK), vorübergehende Durchblutungsstörung, Bauchortenaneurysma, Verschluss der Halsschlagader um $>50\%$ ohne Symptome, Endarterektomie der Halsschlagader, Stentbehandlung an der Halsschlagader, Nierenarterienstenose, Stentbehandlung an der Nierenarterie, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus mit Endorganschäden.</p> <p>***Statinintoleranz: Intoleranz auf wenigstens 2 Statine (in der täglichen Einnahme). D.h. Intoleranz auf ein Statin in der niedrigsten täglichen Startdosierung UND Intoleranz auf ein anderes Statin jeglicher Dosierung aufgrund von Skelettmuskel-assoziierten Symptomen (dabei andere als durch Belastung oder Trauma hervorgerufene) wie z.B. Schmerz, Schlaflosigkeit, Krämpfe, die während der Statintherapie auftraten oder sich verschlimmerten und bei Abbruch der Statintherapie abklangen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) und sehr hohem kardiovaskulären Risiko zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -7) • LDL-C <100 mg/dl ($<2,59$ mmol/l) und hohem oder moderatem kardiovaskulären Risiko zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -7) • Ein 10-Jahres-Risiko einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung $<1\%$ (ESC/EAS 2011) bei der Screening-Visite (Woche -7) • Einnahme eines Statins innerhalb der 4 Wochen vor der Screening-Visite (Woche -7) • Skelettmuskel-assoziierte unerwünschte Ereignisse während der 4-wöchigen einfachverblindeten Run-in-Phase die nicht durch Belastung oder Trauma hervorgerufen wurden • Skelettmuskel-assoziierte unerwünschte Ereignisse während der Screening-Visite (Woche -7), zum Start der 4-wöchigen einfachverblindeten Run-in-Phase oder zum Start der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 1, Woche 0) • Keine stabile LMT-Therapie (inklusive Statin) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -7) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening Visite (Woche -7) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -7) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Rotem Hefereis ab Screening-Visite (Woche -7) bis zur Visite am Studienende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von Schmerzmitteln, für die keine konstante Dosis vom Screening bis zu Woche 32 vorgesehen war • Diagnose einer Fibromyalgie • Schwerer neuropathischer Schmerz • Rheumatologische Erkrankungen, die mit Symptomen assoziiert sind, welche mit Symptomen der Statinintoleranz verwechselt werden könnten (wie z.B. Rheumatoide Arthritis) • Muskelschmerzen oder entzündliche Muskelerkrankungen, die während der LMT-Behandlung (andere als Statine) begannen oder verschlimmerten und abklangen, als die LMT beendet wurde • Bekanntes Anfallsleiden • Vorgegangene Transplantation • Einnahme von Medikamenten, die eine intramuskuläre Administration erfordern, oder geplante intramuskuläre Administrationen während der Studie • Bekannte entzündliche Muskelerkrankungen, die nicht mit der Statintherapie assoziiert sind • Rhabdomyolyse (definiert als Organschädigung mit Creatinphosphokinase >10,000 IU/L) • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -7) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Carotis-Chirurgie, Carotis-Stentbehandlung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -7) • Patienten, die gerade an einem Rehabilitations- oder Bewegungsprogramm teilnehmen • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -7) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -7) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes (Woche -7) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%) • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Screening-Visite (Woche -7) • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) • Bestehende HoFH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Screening-Visite (Woche -7) und keine geplante Änderung) • 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): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft; 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 • Alle Kontraindikationen für die aktiven Studienkomparatoren (Atorvastatin, Ezetimib) • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der letzten Menstruation vergangen sein.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 67 Zentren in 8 Ländern durchgeführt: Österreich, Frankreich, Norwegen, Großbritannien, Italien, Israel, Kanada, US</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) führte die klinischen Laboruntersuchungen durch und sammelte die Proben für Pharmakokinetik-Analysen. Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) analysierte die Lipidwerte.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen 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, war 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>Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alirocumab 75 mg s.c. alle zwei Wochen + Placebo p.o. einmal tägl. • Ezetimib 10 mg p.o. einmal täglich + Placebo s.c. alle zwei Wochen • Atorvastatin 20 mg p.o. einmal täglich + Placebo s.c. alle zwei Wochen <p>Administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alirocumab und s.c. Placebo: Fertigspritzen in einem Autoinjektor zur Selbstinjektion oder Injektion durch eine andere benannte Person • Ezetimib, Atorvastatin und p.o. Placebo: p.o. einmal tägl. <p>Optionale Dosierungsanpassung bei Alirocumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, • 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8 und dem kardiovaskulärem Risiko; unter Beibehaltung der Verblindung) von Woche 12 bis 22 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Medikation in der Run-in-Phase:</p> <p>Alle Patienten erhielten in der 4-wöchigen Run-in-Phase Placebo zu Übungszwecken (20 p.o. und 2 s.c.).</p> <p>Hintergrundtherapie mit LMT:</p> <p>Erlaubt waren: Gallensäurebinder wie z.B. Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam, sowie Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren. Nicht erlaubt waren: Ezetimib, Statine, Roter Hefereis, Fibrate außer Fenofibrate.</p> <p>Die LMT musste mindestens 4 Wochen vor der Screeningphase bestehen durfte während der 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Dosisanpassung, Einnahmeunterbrechung oder -abbruch,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme zusätzlicher LMT).</p> <p>Die Lipidwerte blieben verblindet. Das Zentrallabor informierte jedoch bei erhöhten Triglyzeridwerten, sodass die Studienzentren eine Entscheidung bezüglich der LMT treffen konnten. Bei außergewöhnlichen Umständen wie z.B. erhöhten Triglyzeridwerten konnte das Studienzentrum in Abstimmung mit dem Untersucher Änderungen an der LMT vornehmen.</p> <p>Begleitmedikation:</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel (außer Roter Hefereis) oder andere Therapien (die nicht verboten waren), die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite und anschließend bis zum Ende der Follow-Up Phase (Woche 32) eingenommen wurden. In der Open-label-Phase waren Änderungen erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem oder moderatem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem oder moderatem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 12 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Absolute Änderung des berechneten LDL-C-Werts (mg/dl und mmol/l) nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Absolute Änderung des ApoB/ApoA-1-Verhältnisses nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten, die einen ApoB-Zielwert <80 mg/dl (0,8 g/L) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <130 mg/dl (3,37 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) und/oder 50%ige Senkung des LDL-C-Werts (wenn der berechnete LDL-C-Wert >70 mg/dl (1,81 mmol/l) liegt) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit moderatem oder hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 und 24 Wochen (ITT-Population) • Absolute Änderung des Gesamt-Cholesterin/HDL-C-Verhältnisses nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (mITT-Population) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskel-assoziierte unerwünschte Ereignisse, allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT \geq 3-facher oberer Normwert oder ALT \geq 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; neurokognitive Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfsubstanz; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse; Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 36, 52 und anschließend alle 24 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 4 (08-Apr-2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse um neurokognitive Ereignisse (Vereinheitlichung der Phase-3-Studien zu Alirocumab, keine medizinischen Gründe) • Klarstellung: direkte Messung des LDL-C in Woche 0 und 24 zusätzlich zur Berechnung des LDL-C (ermöglicht Bewertung der Konsistenz der berechneten LDL-C-Werte im Vergleich zu den direkt gemessenen LDL-C-Werten) • Ergänzung von „Diabetes“ in der Liste der Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 84 Patienten (jeweils 42 Patienten mit Alirocumab und Ezetimib) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung (Baseline zu Woche 24) von 20% mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau und einer Standardabweichung von 25% nachzuweisen.</p> <p>Um das Sicherheitsprofil von Alirocumab und Ezetimib in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorliegenden Patientenpopulation genauer zu untersuchen, wurde die Fallzahl erhöht.</p> <p>Dazu wurden folgende Annahmen in beiden Behandlungsarmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 95%-ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten mindestens eines unerwünschten Ereignisses (bei einer tatsächlichen Wahrscheinlichkeit des Ereignisses von 3%) • 96%-ige Wahrscheinlichkeit, dass mindestens ein Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stattfindet (bei einer tatsächlichen Wahrscheinlichkeit des Ereignisses von 3,3% [Annahme basiert auf Ezetimib-Daten]) <p>Die Fallzahlplanung sieht somit eine Gesamtzahl von 250 Studienteilnehmern vor; jeweils 100 unter Alirocumab und Ezetimib, sowie 50 unter Atorvastatin.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung der Studie erfolgte in zwei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Hauptanalyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde durchgeführt, als alle randomisierten Patienten Woche 24 der Behandlungsphase beendet hatten (Datenschnitt 16. Mai 2014) • die finale Datenanalyse wird nach Beendigung der Open-label-Phase stattfinden und beinhaltet die explorative Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche und die finale Sicherheitsauswertung <p>Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wären u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit gewesen.</p>
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: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein)
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	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd, Souderton, Pennsylvania 18964, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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 s.c. Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Ezetimib, Atorvastatin und p.o. Placebo waren in identischen Kapseln und Packungen verpackt. Die Packungen waren jeweils 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	<p>Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. 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 innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Ezetimib vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. Nein), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und der Interaktionsterm Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten Contrast Statements wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Ezetimib bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde 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 Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt. Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von odds ratio (OR) gegen Ezetimib, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre bis <75 Jahre, ≥75 Jahre) • Ethnie • Rasse • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchtriglyceride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) • Moderate Niereninsuffizienz (ja/nein) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertsdifferenz (LS-mean difference) gegen Placebo mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p>
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Alirocumab: n=126, Ezetimib: n=125, Atorvastatin: 63 b) Alirocumab: n=126, Ezetimib: n=124, Atorvastatin: 63 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben) c) Alirocumab: n=126, Ezetimib: n=122, Atorvastatin: 62 (ITT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt wurden 519 Patienten gescreent. Davon erfüllten 205 (158 in der Screening-Phase und 47 in der Run-in-Phase v.a. wegen Skelettmuskel-assoziiertes Ereignis, die als ein Ausschlusskriterium definiert wurden) Patienten die Einschlusskriterien nicht und 314 Patienten wurden randomisiert.</p> <p>313 Patienten wurden behandelt. 310 Patienten wurden in der ITT-Population und 301 in der mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Einer der randomisierten Patienten (Ezetimib-Gruppe) erhielt keine Behandlung (Untersuchungszeitfenster nicht eingehalten). Von diesem Patienten wurde kein LDL-C-Wert in der 24-Wochen-Behandlungsphase bestimmt. Der Patient wurde deshalb aus der ITT- und mITT-Population zur Analyse des primären Endpunkts sowie aus der Safety-Population ausgeschlossen.</p> <p>3 der behandelten Patienten wurden aufgrund von schweren Protokollverletzungen aus der ITT Population ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Patienten der Ezetimib-Gruppe (einmal war kein LDL-C-Wert zur Baseline verfügbar, zweimal war kein LDL-C- Wert innerhalb der definierten Analysefensters bis Woche 24) • 1 Patient der Atorvastatin-Gruppe (war kein LDL-C- Wert innerhalb der definierten Analysefensters bis Woche 24) <p>12 der behandelten Patienten wurden aufgrund von schweren Protokollverletzungen aus der mITT Population ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Patienten der Alirocumab-Gruppe (kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 und innerhalb des Behandlungszeitraums mit der Studienintervention verfügbar) • 6 Patienten der Ezetimib-Gruppe (einmal war kein LDL-C-Wert zur Baseline verfügbar, fünfmal kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 und innerhalb des Behandlungszeitraums mit der Studienintervention verfügbar) • 3 Patienten der Atorvastatin-Gruppe (kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 und innerhalb des Behandlungszeitraums mit der Studienintervention verfügbar)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbrüche: siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2012 – Mai 2014 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie (24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase) endete planmäßig.

a: nach CONSORT 2010.

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

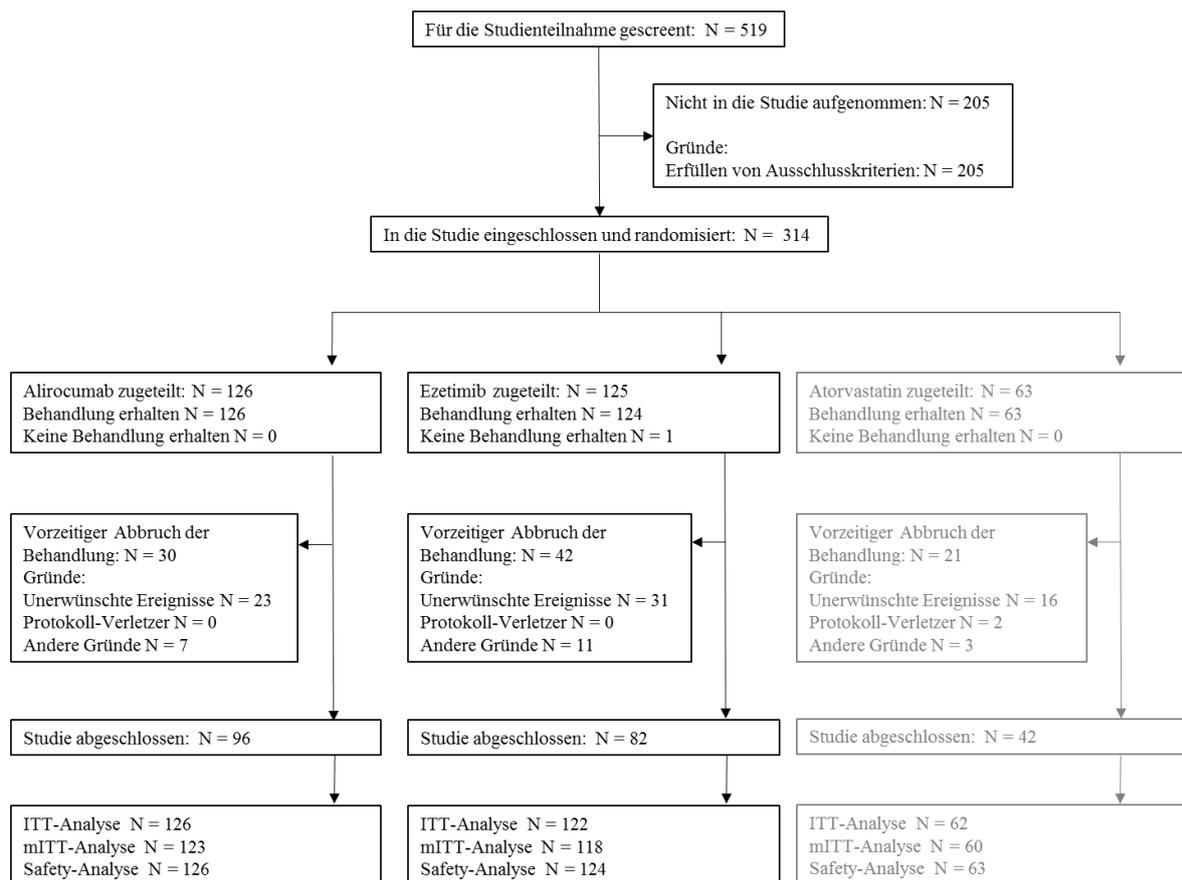


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY ALTERNATIVE

Studie: ODYSSEY ALTERNATIVE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Gipe D (2014): Clinical Study Report (First-step Analysis) - 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)	Studienbericht ALTERNATIVE (A)
Gipe D (2014): Clinical Study Protocol* - 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) *finale Version; enthält die 4 globalen Amendments	Studienprotokoll ALTERNATIVE (B)

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:

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 der Behandlung mit Alirocumab, Ezetimib oder Atorvastatin zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein). Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, *Interactive Web Response System*).
(A)

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:

Die Patienten waren verblindet. Alirocumab und s.c. Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Ezetimib, Atorvastatin und p.o. Placebo waren in identischen Kapseln und Packungen verpackt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandelnde Personen waren verblindet. Alirocumab und s.c. Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Ezetimib, Atorvastatin und p.o. Placebo waren in identischen Kapseln und Packungen verpackt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Die Studie ODYSSEY ALTERNATIVE ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten entweder der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Auswertungen innerhalb der ODYSSEY-Studien und beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential. (A, B)

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE auf niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Änderung des LDL-C-Werts**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. Der Anteil der nicht in der ITT-Population berücksichtigten Patienten betrug < 5 %.

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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: _ Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. Der Anteil der nicht in der ITT-Population berücksichtigten Patienten betrug < 5 %.

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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Zur Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurde die Safety-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben. Da der Anteil der Safety-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie und es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die ausgewertete Patientenpopulation entsprach zwar nicht der ITT-Population, daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen - Studie ODYSSEY CHOICE II

Der vorliegende Anhang 4-G enthält die zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung verfügbaren und für die Nutzenbewertung von Alirocumab (Praluent[®]) im Teilanwendungsgebiet B relevanten Informationen der Studie ODYSSEY CHOICE II. Die laufende Studie ODYSSEY CHOICE II war nicht Teil der bei der EMA eingereichten Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Im Oktober 2014 wurde ein Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts und der Sicherheitsdaten gemacht. Die Ergebnisse dieser First-Step Analyse wurden bisher nicht publiziert. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo – KRM) vor. Auf Basis des KRM ist eine Auswertung der relevanten Zielpopulation nicht möglich.

Aus den obigen Gründen wurde die Studie CHOICE II nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden Studiendesign und Studienpopulationen der Studie CHOICE II sowie die bislang verfügbaren Ergebnisse aus CHOICE II für die Gesamtpopulation bezüglich der Endpunkte:

- Änderung des LDL-C-Werts
- Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen
- Sicherheit

als unterstützende Information zusätzlich zu der in die Bewertung eingeschlossenen Studie ALTERNATIVE und basierend auf der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Methodik dargestellt.

Zur unterstützenden Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab wurden die Ergebnisse der Studien CHOICE II und ALTERNATIVE pro Endpunkt meta-analytisch zusammengefasst (Meta-Analysen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird). Dabei wurden ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation pro Studie verwendet. Die Durchführung der Meta-Analysen erfolgte mit dem Programm R unter Verwendung des *meta*-Pakets.

Meta-Analysen wurden bei stetigen Endpunkten für die LSMD durchgeführt, bei binären Endpunkten für das Risk Ratio. Zusätzlich wurden beim Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ die Odds Ratios – berechnet auf Basis des a priori definierten logistischen Regressionsmodells – meta-analytisch zusammengefasst, da die Risk Ratios post hoc aus den Odds Ratios berechnet wurden. Bei Vorliegen von Einfach-Null-Studien (kein Ereignis in einer der beiden Behandlungsgruppen) wurde vor den Berechnungen zu allen Zellenhäufigkeiten jeweils 0,5 addiert.

Für die Beurteilung der Heterogenität der in Meta-Analysen zusammengefassten Studien wurde primär die Überschreitungswahrscheinlichkeit p_Q auf Grundlage der Cochran Q-Statistik herangezogen. Das I^2 -Maß wird zusätzlich präsentiert.

Mit Blick auf p_Q werden folgende Fälle unterschieden:

- $p_Q \geq 0,2$

In diesem Fall wurden die Studienergebnisse als ausreichend homogen angesehen, um sie meta-analytisch zusammenzufassen und sinnvoll zu interpretieren.

- $p_Q < 0,2$ und *deutlich gleichgerichtete* Effekte der Studien

Gleichgerichtete Effekte werden als *deutlich gleichgerichtet* bezeichnet, wenn alle in die Meta-Analyse inkludierten Studien statistisch signifikante Ergebnisse derselben Effektrichtung aufweisen. Auch in diesem Fall wurden die Studienergebnisse als ausreichend homogen angesehen, um sie meta-analytisch zusammenzufassen und sinnvoll zu interpretieren.

- $p_Q < 0,2$ und keine *deutlich gleichgerichteten* Effekte der Studien

In diesem Fall wurden die Studienergebnisse als heterogen angesehen. Die Ergebnisse von Meta-Analysen sind in dieser Situation nur unter Vorbehalt zusammenzufassen und zu interpretieren. Im Vordergrund der Diskussion stehen mögliche Gründe für die beobachtete Heterogenität.

Für das zusätzlich präsentierte Maß I^2 werden als übliche Einschätzung der Heterogenität die Kategorien „wahrscheinlich unbedeutend“ (0 bis 40 %), „mittelmäßig“ (30 bis 60 %), „substanziell“ (50 bis 90 %) und „erheblich“ (75 bis 100 %) laut IQWiG Allgemeine Methoden 4.2 angenommen.

Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-62 (Anhang): 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
CHOICE II	RCT, doppelblind, parallel	Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, die nicht mit einem Statin behandelt werden, aber evtl. mit Statin-freier LMT oder Diät: Patienten mit moderatem, hohem oder sehr hohem ^a kardiovaskulären Risiko und bekannter Statinintoleranz oder Patienten mit moderatem Risiko ohne Statintoleranz ^b	Placebo (N=58) Alirocumab 75/150 Q2W (N=116) Alirocumab 150 Q4W/Q2W (N=59) ^c	Screening: 3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow up: 8 Wochen	Belgien, Dänemark, Kanada, Niederlande, Spanien, Neuseeland, Australien, USA	LDL-C-Senkung (%- Änderung, Zielwerterreichung) Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
^a zur Definition des moderaten, hohen und sehr hohen kardiovaskulären Risikos siehe Tabelle 4-86. ^b Es wurden sowohl Patienten mit bestehender Statintherapie als auch Patienten, die aus anderen Gründen nicht mit einem Statin behandelt wurden, eingeschlossen. Die Patienten ohne bestätigte Statintoleranz machen weniger als 20 % der Studienpopulation aus (vgl. Tabelle 4-65). ^c Die Dosierung 150 mg Alirocumab Q4W/Q2W entspricht nicht den Angaben der Fachinformation, dieser Behandlungsarm wird deshalb im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt.						

Tabelle 4-63 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Komparator	Alirocumab
CHOICE II	Placebo s.c. Q2W ± andere LMT ^a	Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^b ± andere LMT ^a
<p>Anmerkung: 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.</p> <p>LMT: lipidmodifizierende Therapie; p.o.: peroral; s.c.: subcutan; Q2W: alle 2 Wochen</p> <p>^a Zu LMT zählen: Ezetimib oder Fenofibrat als Monotherapie. Die LMT durfte während des Screenings und des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte).</p> <p>^b Hochtitration von 75 mg auf 150 mg in Woche 12, falls LDL-C-Wert in Woche 8 \geq 70 mg/dl oder 100 mg/dl (je nach individueller Risikokategorie) ODER falls weniger als 30% LDL-C-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert.</p>		

Tabelle 4-64 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (RP)	Erlaubte LMT ^a	LMT ohne Nahrungs-ergänzungsmittel	Ezetimib	Diät (ohne Ezetimib und Fenofibrat)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CHOICE II	Placebo (N=58)	41 (70,7)	40 (69,0)	35 (60,3)	20 (34,5)
	Alirocumab 75/150 mg (N=116)	82 (70,7)	82 (70,7)	70 (60,3)	35 (30,2)
<p>RP: Randomisierte Population, LMT: lipidmodifizierende Therapie</p> <p>^a Zur erlaubten LMT zählen: Ezetimib, Fenofibrat als Monotherapie</p>					

Tabelle 4-65 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung (RP)	Alter MW (SD)	Geschlecht		Rasse		Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Zeit bis Diagnose (Jahre) MW (SD)	Anteil heFH n (%)	Anteil SI n (%)
		m n (%)	w n (%)	weiß n (%)	andere ^a n (%)					
CHOICE II										
Placebo (N=58)	63,1 (10,7)	31 (53,4)	27 (46,6)	56 (96,6)	2 (3,4)	83,2 (17,2)	28,5 (4,6)	9,7 (8,4)	5 (8,6)	51 (87,9)
Alirocumab (N=116)	62,5 (9,9)	69 (59,5)	47 (40,5)	108 (93,1)	8 (6,9)	85,8 (19,4)	29,4 (5,6)	10,3 (9,2)	15 (12,9)	106 (91,4)
RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten für das entsprechende Charakteristikum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>), SI: Statintoleranz										
^a Dazu zählen „schwarz/afro-amerikanisch“, „asiatisch“, „native hawaiianisch/andere“, „schwarz afro-amerikanisch/asiatisch“										

Tabelle 4-66 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (RP)	Koronare Herz- krankheit n (%)	Risiko- äquivalent n (%)	Kardiovaskuläres Risiko		
				Sehr hoch ^a n (%)	Hoch ^b n (%)	Moderat ^c n (%)
CHOICE II	Placebo (N=58)	27 (46,6)	10 (17,2)	31 (53,4)	13 (22,4)	14 (24,1)
	Alirocumab 75/150 mg (N=116)	57 (49,1)	23 (19,8)	66 (56,9)	23 (19,8)	27 (23,3)
RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten mit entsprechenden Erkrankungen/Charakteristika						
^a Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als vorangegangene koronare Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAK), vorübergehende Durchblutungsstörung, Bauchaaortenaneurysma, Verschluss der Halsschlagader um >50% ohne Symptome, Endarterektomie der Halsschlagader, Stentbehandlung an der Halsschlagader, Nierenarterienstenose, Stentbehandlung an der Nierenarterie, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus mit Endorganschäden.						
^b Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 5\%$ (basierend auf der Systematic COronary Risk Estimation SCORE), moderater chronischer Nierenerkrankung, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden, oder heterozygote Hypercholesterinämie ohne koronare Herzerkrankung oder dem entsprechenden Risiko dafür.						
^c Moderates kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 1\%$ und $< 5\%$, basierend auf der Systematic COronary Risk Estimation (SCORE)						

In die Studie CHOICE II wurden Hypercholesterinämie-Patienten mit moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen, die unter einer Statin-freien Therapie (Diät mit oder ohne medikamentöse Monotherapie) die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Im speziellen handelte es sich um Patienten mit moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko und bekannter Statinintoleranz oder Patienten mit moderatem Risiko ohne Statinintoleranz. Als Grenzwerte für den Einschluss in die Studie galten LDL-C-Werte von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit sehr hohem Risiko bzw. ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten mit hohem oder moderatem Risiko.

Insgesamt wurden 233 Patienten im Verhältnis 1:2:1 randomisiert und der Behandlung mit Placebo oder 75 mg Alirocumab alle zwei Wochen oder 150 mg Alirocumab alle vier Wochen zusätzlich zu Diät und ihrer bestehenden LMT zugeteilt⁴⁶. Nach zwölfwöchiger Behandlung konnte basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung (Kriterium: kein Erreichen des jeweiligen LDL-C-Zielwertes oder kein Erreichen einer 30%-igen LDL-C-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert) eine verblindete Anpassung der Alirocumab-Dosis von 75 mg auf 150 mg Alirocumab zweiwöchentlich oder eine Anpassung der Alirocumab-Dosis von 150 mg von vierwöchentlich auf zweiwöchentlich vorgenommen werden.

In der Studie waren die Patienten angehalten, während der gesamten Studiendauer eine Diät nach dem *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) oder eine gleichwertige Diät einzuhalten. Zusätzlich konnten die Patienten eine lipidmodifizierende Monotherapie (Ezetimib oder Fenofibrat) einnehmen. Der Anteil der Patienten, die zusätzlich mit einer LMT behandelt wurden, lag bei etwa 70 %. Davon wiesen etwa 90 % eine dokumentierte Statinintoleranz auf.

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 6 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an. In Abbildung 4-8 ist das Studiendesign von CHOICE II schematisch dargestellt.

⁴⁶ Systematischer Fehler bei der Behandlungszuteilung: ursprünglich war eine Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen: Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen: Placebo) geplant.

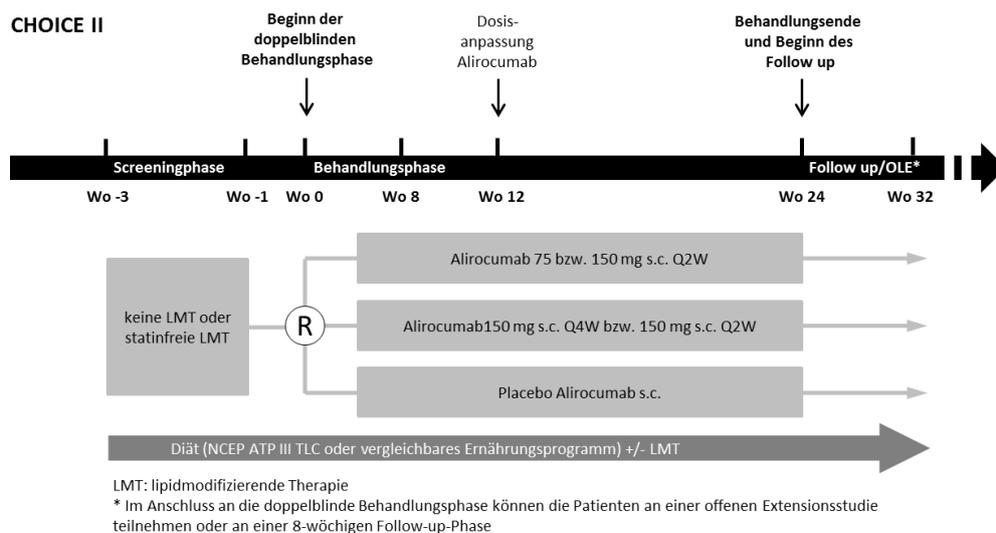


Abbildung 4-8: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY CHOICE II.

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab sind lediglich die Patienten relevant, die zulassungskonform, also entsprechend der Fachinformation von Alirocumab, behandelt wurden. Dies umfasst im Anwendungsgebiet B alle Patienten mit Statintoleranz (Anteil etwa 90 %), die mit Alirocumab in einer Startdosis von 75 mg zweiwöchentlich mit oder ohne eine lipidsenkende Monotherapie (Alirocumab_{±LMTmono}) behandelt wurden. Die Patienten, die mit 150 mg Alirocumab vierwöchentlich behandelt wurden, sind für die Nutzenbewertung nicht relevant und werden im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt.

Weiterhin sind entsprechend der Festlegung der zVT durch den G-BA nur die Patienten der Kontrollgruppe mit einer lipidsenkenden Monotherapie zu berücksichtigen, die einem Anteil von etwa 70 % entsprechen. Die übrigen 30 % wurden ausschließlich mit einer Diät oder mit Nahrungsergänzungsmitteln behandelt und sind daher für die Nutzenbewertung nicht relevant. Auf Grundlage der vorliegenden Daten (KRM) ist eine Subgruppenanalyse mit der relevanten Population für das Teilanwendungsgebiet B jedoch nicht möglich. Daher werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt (vgl. Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67 (Anhang): Darstellung der relevanten Populationen – RCT

Studie	Behandlung	Randomisierte Population (RP)	ITT-Population	Safety-Population
		n	n (% v. RP)	n (% v. RP)
CHOICE II	Placebo	58	57 (98,3)	58 (100)
	Alirocumab 75/150	116	115 (99,1)	115 (99,1)

RP: Randomisierte Population; ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-68 (Anhang): 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			
CHOICE II	ja	ja	ja	ja	ja	unklar	niedrig

Bei der Studie ODYSSEY CHOICE II handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Patient und behandelnder Arzt waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Bei den im Key Results Memo ausgewerteten Endpunkten handelt es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen (Studienprotokoll und Key Results Memo) ergeben sich keine Hinweise auf eine Verzerrung. Da jedoch zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung kein vollständiger Abschlussbericht (CSR) verfügbar ist, kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass verzerrende Aspekte vorliegen. Die Studie CHOICE II ist eine Studie des ODYSSEY-Phase-III-Programms. Die ODYSSEY-Studien sind hinsichtlich des Studiendesigns, der eingeschlossenen Patienten, der Erhebung, Auswertung und Berichterstattung der Endpunkte sehr vergleichbar. Da alle übrigen in die Bewertung eingeschlossenen ODYSSEY-Studien keine Hinweise auf Verzerrungsaspekte auf Studienebene aufwiesen, wird das Verzerrungspotential der Studie CHOICE II abschließend deshalb als niedrig eingestuft.

Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Tabelle 4-69 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunktbezeichnung		
	Morbidität		Unerwünschte Ereignisse
	Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen	Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen nach 24 Wochen	
CHOICE II	X	X	X

Tabelle 4-70 (Anhang): Matrix der Vergleichstherapien in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichstherapien
		Ezetimib
ALTERNATIVE	Alirocumab	Ezetimib
Label-konforme Population	Alirocumab _{±LMT}	Ezetimib _{±LMT}
zVT-konforme Population	Alirocumab _{Mono}	Ezetimib _{Mono}
Label- und zVT-konforme Population	Alirocumab _{±LMT}	Ezetimib _{Mono}
CHOICE II	Alirocumab_{±LMTmono}	Placebo_{±LMTmono}
<p>LMT: lipidmodifizierende Therapie Alirocumab_{±LMT}: Behandlung mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab, ggf. zusätzliche LMT Ezetimib_{±LMT}: Behandlung mit Ezetimib, ggf. zusätzliche LMT Alirocumab_{Mono}: Behandlung mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab, ohne zusätzliche LMT Ezetimib_{Mono}: Behandlung mit Ezetimib, ohne zusätzliche LMT Alirocumab_{±LMTmono}: Behandlung mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab, ggf. zusätzliche LMT als Monotherapie Placebo_{±LMTmono}: Behandlung mit Placebo, ggf. zusätzliche LMT als Monotherapie (Bemerkung: 20 von 58 Patienten haben keine LMT erhalten; somit wurden diese Patienten nicht entsprechend der festgelegten zVT für Teilanwendungsgebiet B behandelt; eine Subgruppenanalyse war auf Basis der vorliegenden Daten (KRM) nicht möglich.)</p>		

Endpunkt Morbidität: Änderung des LDL-C-Wertes

Tabelle 4-71 (Anhang): Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
CHOICE II	Den Patienten wurde zweiwöchentlich Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet. Dargestellt ist die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24 in der ITT-Population; definiert als: $100 \times (\text{berechneter LDL-C-Wert in Woche 24} - \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}) / \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}$.

Tabelle 4-72 (Anhang): 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
CHOICE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY CHOICE II wird als niedrig eingeschätzt. Für die Analyse des Endpunktes „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ ergeben sich aus den vorliegenden Unterlagen keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dl)		Wert in Woche 24 (mg/dl)		%-Änderung im Vergleich zum Basiswert (%)	Behandlungs- differenz
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	LSM (SE) ^a	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
CHOICE II	Placebo (N=57)	57	156,7 (45,7)	54	161,1 (47,4)	4,7 (2,3)	-58,2 (2,8) [-63,8;-52,7]
	Alirocumab 75/150 mg (N=115)	115	155,1 (44,4)	107	72,2 (36,5)	-53,5 (1,6)	<0,0001

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 (*Standard Deviation*); LSM: *Least Squares* Mittelwert; SE: Standardfehler (*Standard Error*); KI: Konfidenzintervall; H^g: Hedges' g

^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*)-Modell (Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata gemäß IVRS sowie die Zeitpunkte, als Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C-Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt).

Die Studie CHOICE II zeigt wie die Studie ALTERNATIVE eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber der im Rahmen der Studie gewählten Vergleichstherapie hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 Wochen. Der absolute Unterschied in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes zwischen Alirocumab_{±LMTmono} und Placebo_{±LMTmono} lag bei -58,2%. Zwar konnte aufgrund nicht vorliegender Informationen aus dem statistischen Modell kein Hedges' g berechnet werden, aber im Vergleich zum Ergebnis der in Modul 4B ausgewerteten Studie ALTERNATIVE kann auch hier angenommen werden, dass es sich um einen sehr großen und klinisch relevanten Effekt handelt.

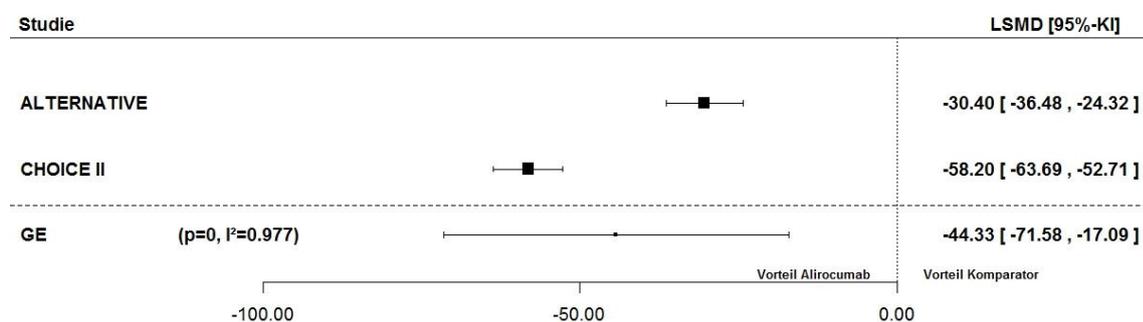


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator

In Abbildung 4-9 ist die Meta-Analyse für die Änderung des LDL-C-Wertes über die Studien ALTERNATIVE und CHOICE II dargestellt. Der Gesamteffektschätzer über beide Studien – unabhängig von der Definition des Komparators – zeigt einen positiven Effekt der Behandlung mit Alirocumab bezüglich der LDL-C-Senkung im Vergleich zur Vergleichstherapie. Dieser Effekt ist statistisch hochsignifikant. Zur Einschätzung der Heterogenität wird I^2 (95,7 %) sowie die Cochran Q-Statistik ($p_Q < 0,2$) herangezogen; beide Maße weisen auf eine erhebliche Heterogenität hin. Aufgrund der statistisch signifikanten Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung kann jedoch von deutlich gleichgerichteten Effekten und damit von einer ausreichenden Homogenität für die meta-analytische Zusammenfassung ausgegangen werden. Zusammenfassend zeigt die Meta-Analyse über beide Studien (GE) einen gleichgerichteten positiven Effekt von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie⁴⁷ – unabhängig von der in den Studien umgesetzten Definition (Placebo \pm LMT_{mono} oder Ezetimib \pm LMT) – mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit.

⁴⁷ Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Teilanwendungsgebiet B (Patienten mit Statintoleranz) lautet „anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie“. Diese zVT ist in beiden Studien (CHOICE II und ALTERNATIVE) nur für einen Teil der Patienten der Kontrollgruppe umgesetzt. Aus diesem Grund wurden in Modul 4B die Ergebnisse der ALTERNATIVE für die zVT-konforme und zVT- und Label-konforme Populationen neben der Label-konformen Population (ITT-Population) dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib bezüglich der LDL-C-Senkung und LDL-C-Zielwerterreichung unabhängig von der analysierten Population vorliegt, wodurch die Überlegenheit von Alirocumab unabhängig vom gewählten Komparator bestätigt werden konnte.

Entsprechende zVT-konforme Subgruppenanalysen waren für die Studie CHOICE II auf Basis der vorliegenden Daten (KRM) nicht möglich. Es wird auch hier angenommen, dass die nachgewiesene Überlegenheit von Alirocumab unabhängig von der gewählten Hintergrundtherapie (Ezetimib/Fenofibrat oder Diät alleine) vorliegt. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Überlegenheit von Alirocumab – unabhängig vom Komparator – wurde für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien die Gesamtpopulation (ITT) je Studie gewählt.

Endpunkt Morbidität: Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Tabelle 4-74 (Anhang): Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Studie	Operationalisierung
CHOICE II	<p>Den Patienten wurde zweiwöchentlich Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet.</p> <p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen, oder Patienten mit hohem oder moderatem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2.59 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen;</p> <p>Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko sind Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder • einem Risikoäquivalent (ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, asymptomatischer Carotis-Arterien-Verschluss > 50 %, periphere arterielle Verschlusskrankheit, abdominales Aortenaneurysma, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit Organschäden, Carotis-Endarteriektomie oder Carotis-Stent-Operation, Nierenarterienstenose oder Nierenarterien-Stent-Operation). <p>Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sind Patienten mit einem SCORE \geq 5%, moderater Niereninsuffizienz, Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus ohne Organschäden oder heFH.</p> <p>Patienten mit moderatem Risiko sind Patienten mit SCORE \geq 1 und < 5%.</p>

Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ 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
CHOICE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY CHOICE II wird als niedrig eingeschätzt. Für die Analyse des Endpunktes „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ ergeben sich aus den vorliegenden Unterlagen keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Tabelle 4-76 (Anhang): Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Responder (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
CHOICE II	Placebo (N=57)	1,8%	382,1 [41,7; 3502,1]	48,61 [24,1; 54,7]	0,86 [0,4; 1,0]
	Alirocumab 75/150 mg (N=115)	70,3%	<0,0001	<0,0001	<0,0001

ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz
^a OR ermittelt aus dem a priori definierten logistischen Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.4, Modul 4B), RR und RD wurden ausgehend vom OR anhand der in Abschnitt 4.2.5.4, Modul 4B, dargestellten Formeln ermittelt

Die Studie CHOICE II zeigt wie die Studie ALTERNATIVE eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber der Kontrollintervention hinsichtlich des Anteils der Patienten, die nach 24 Wochen die LDL-C-Zielwerte erreicht haben. Durch die Behandlung mit Alirocumab_{±LMTmono} erreichten 70,3 % der Patienten ihren LDL-C-Zielwert, unter einer Behandlung mit Placebo_{±LMTmono} dagegen nur 1,8 %. Im Vergleich zu Placebo_{±LMTmono} wurde somit eine geschätzte signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 86 Prozentpunkte und ein Odds Ratio von 382,1 bzw. ein RR von 48,61 erzielt.

In Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11 sind die Meta-Analysen von OR und RR für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen, über die Gesamtpopulation der Studien ALTERNATIVE und CHOICE II dargestellt.

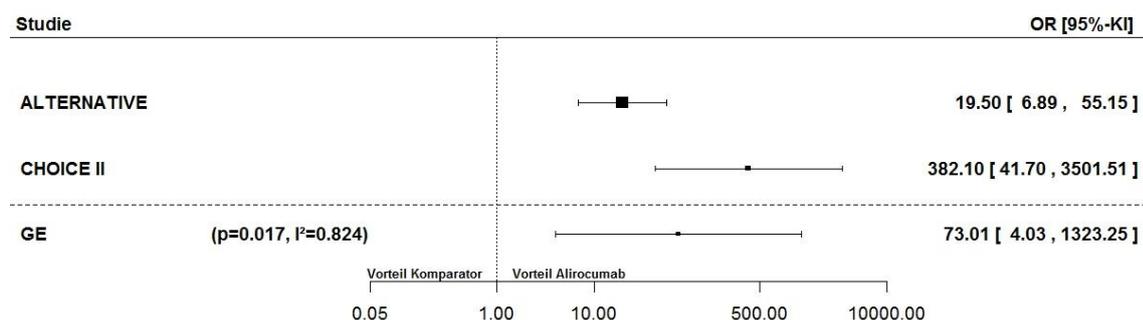


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, OR

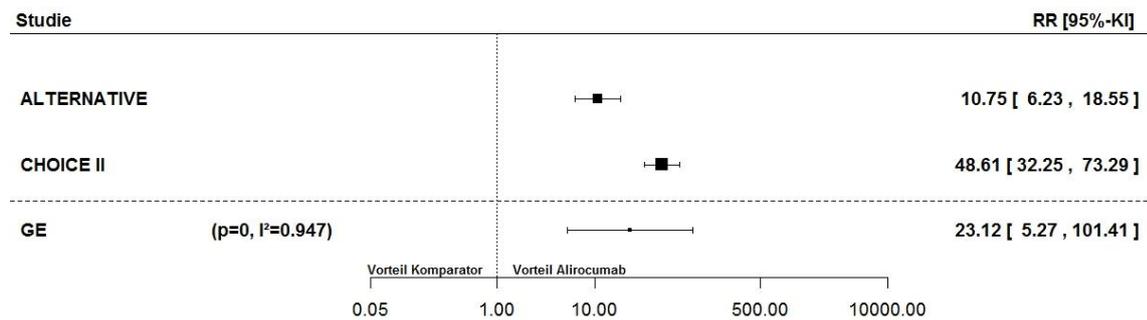


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR

Der Gesamteffektschätzer über beide Studien – unabhängig von der Definition des Komparators – zeigt einen positiven Effekt der Behandlung mit Alirocumab bezüglich der LDL-C-Zielwerterreichung im Vergleich zum Komparator. Dieser Effekt ist statistisch hochsignifikant. Zur Einschätzung der Heterogenität wird I^2 (95,7%) sowie die Cochrane Q-Statistik ($p_Q < 0,2$) herangezogen; beide Maße weisen auf eine erhebliche Heterogenität hin. Aufgrund der statistisch signifikanten Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung kann jedoch von deutlich gleichgerichteten Effekten und damit von einer ausreichenden Homogenität für die metaanalytische Zusammenfassung ausgegangen werden. Zusammenfassend zeigt die Meta-Analyse über beide Studien (GE) einen gleichgerichteten positiven Effekt von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie⁴⁸ – unabhängig von der in den Studien umgesetzten Definition (Placebo $_{\pm LMT_{mono}}$ oder Ezetimib $_{\pm LMT}$) – mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit.

⁴⁸ Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Teilanwendungsgebiet B (Patienten mit Statintoleranz) lautet „anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie“. Diese zVT ist in beiden Studien (CHOICE II und ALTERNATIVE) nur für einen Teil der Patienten der Kontrollgruppe umgesetzt. Aus diesem Grund wurden in Modul 4B die Ergebnisse der ALTERNATIVE für die zVT-konforme und zVT- und Label-konforme Populationen neben der Label-konformen Population (ITT-Population) dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib bezüglich der LDL-C-Senkung und LDL-C-Zielwerterreichung unabhängig von der analysierten Population vorliegt, wodurch die Überlegenheit von Alirocumab unabhängig vom gewählten Komparator bestätigt werden konnte.

Entsprechende zVT-konforme Subgruppenanalysen waren für die Studie CHOICE II auf Basis der vorliegenden Daten (KRM) nicht möglich. Es wird auch hier angenommen, dass die nachgewiesene Überlegenheit von Alirocumab unabhängig von der gewählten Hintergrundtherapie (Ezetimib/Fenofibrat oder Diät alleine) vorliegt. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Überlegenheit von Alirocumab – unabhängig vom Komparator – wurde für die metaanalytische Zusammenfassung der Studien die Gesamtpopulation (ITT) je Studie gewählt.

Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-77 (Anhang): Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
CHOICE II	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurde vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvisite dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA 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 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. Alle mutmaßlichen kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse sowie alle Todesfälle wurden an das Komitee für klinische Ereignisse gemeldet, welches basierend auf verblindeten Daten eine Beurteilung vornahm.</p>

Tabelle 4-78 (Anhang): 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
CHOICE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY CHOICE II wurde als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-79 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE II	Placebo	58	37 (63,8%)	1,54	1,15	0,09
	Alirocumab 75/150 mg	115	84 (73,0%)	[0,8; 3,0] 0,212	[0,9; 1,4] 0,235	[-0,06; 0,24] 0,22

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

^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.

Tabelle 4-80 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis SOC	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
CHOICE II						
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13/58 (22,4%)	32/115 (27,8%)	1,33 [0,61;3,06] 0,565	1,24 [0,72;2,30] 0,461	0,05 [-0,09;0,18] 0,461
	Erkrankungen des Nervensystems	8/58 (13,8%)	17/115 (14,8%)	1,08 [0,41;3,11] 1,000	1,07 [0,50;2,71] 0,932	0,01 [-0,11;0,12] 0,932
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4/58 (6,9%)	11/115 (9,6%)	1,43 [0,40;6,43] 0,782	1,39 [0,48;7,30] 0,778	0,03 [-0,08;0,11] 0,785
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/58 (13,8%)	20/115 (17,4%)	1,32 [0,51;3,70] 0,709	1,26 [0,61;3,07] 0,594	0,04 [-0,09;0,14] 0,784
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6/58 (10,3%)	9/115 (7,8%)	0,74 [0,22;2,66] 0,770	0,76 [0,28;2,21] 0,591	-0,03 [-0,14;0,06] 0,591
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12/58 (20,7%)	33/115 (28,7%)	1,54 [0,69;3,60] 0,343	1,39 [0,79;2,62] 0,267	0,08 [-0,06;0,21] 0,267
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8/58 (13,8%)	20/115 (17,4%)	1,32 [0,51;3,70] 0,709	1,26 [0,61;3,07] 0,594	0,04 [-0,09;0,14] 0,784
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/58 (10,3%)	12/115 (10,4%)	1,01 [0,33;3,47] 1,000	1,01 [0,41;3,19] 1,000	0,001 [-0,11;0,09] 1,000
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> ; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz						
^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. Exakte p-Werte und KIs wurden mittels konditionaler (OR) oder nicht-konditionaler (RR, RD) Prozeduren ermittelt, bei RR und RD basierend auf der standardisierten Teststatistik und Invertieren zweier 1-seitiger Tests.						

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-81 (Anhang): Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE II	Placebo	58	4 (6,9%)	0,74	0,76	-0,02
	Alirocumab 75/150 mg	115	6 (5,2%)	[0,2; 2,8] 0,656	[0,2; 2,6] 0,655	[-0,09; 0,06] 0,668

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

^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Tabelle 4-82 (Anhang): 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
CHOICE II	Placebo	58	0			
	Alirocumab 75/150 mg	115	0	-	-	-

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 4-83 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE II	Placebo	58	2 (3,4%)	0,50	0,50	-0,02
	Alirocumab 75/150 mg	115	2 (1,7%)	[0,07; 3,6] 0,488	[0,07; 3,5] 0,488	[-0,07; 0,04] 0,525

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

^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE II	Placebo	58	0	1,53	1,52	0,01
	Alirocumab 75/150 mg	115	1 (0,9%)	[0,1; 38,2] 0,795	[0,1; 36,7] 0,797	[-0,02; 0,04] 0,584

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

^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR. Bei Vorliegen von Einfach-Null-Studien wurde vor den Berechnungen zu allen Zellenhäufigkeiten jeweils 0,5 addiert.

Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ereignis SOC	Patienten	Patienten	OR ^a	RR ^a	RD ^a
		Ezetimib n/N (%)	Alirocumab n/N (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE II						
	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/58	0/115	-	-	-
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0/58	1/115 (0,9%)	∞ [0,01; ∞] 1,000	∞ [0,03; ∞] 0,770	0,01 [-0,05;0,05] 0,770
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/58	0/115	-	-	-
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/58	0/115	-	-	-
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/58	0/115	-	-	-
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	0/58	1/115 (0,9%)	∞ [0,01; ∞] 1,000	∞ [0,03; ∞] 0,770	0,01 [-0,05;0,05] 0,770

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; KHK: koronare Herzkrankheit; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel. Exakte p-Werte und KIs wurden mittels konditionaler (OR) oder nicht-konditionaler (RR, RD) Prozeduren ermittelt, bei RR und RD basierend auf der standardisierten Teststatistik und Invertieren zweier 1-seitiger Tests.

Die Auswertung der Sicherheitsdaten von CHOICE II ergab keine relevanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen bei einer Behandlung mit Alirocumab_{±LMTmono} im Vergleich zu Placebo_{±LMTmono}.

Die Meta-Analysen der Studien ALTERNATIVE und CHOICE II für die RR über alle Studien bestätigen, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der UE, der Gesamtrate der SUE, der Gesamtrate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen sowie der Gesamtrate kardiovaskulärer UE mit Alirocumab versus dem Studienkomparator gibt (vgl. Abbildung 4-12 bis Abbildung 4-15). Die Heterogenität ist bei allen Meta-Analysen als unbedeutend einzuschätzen.

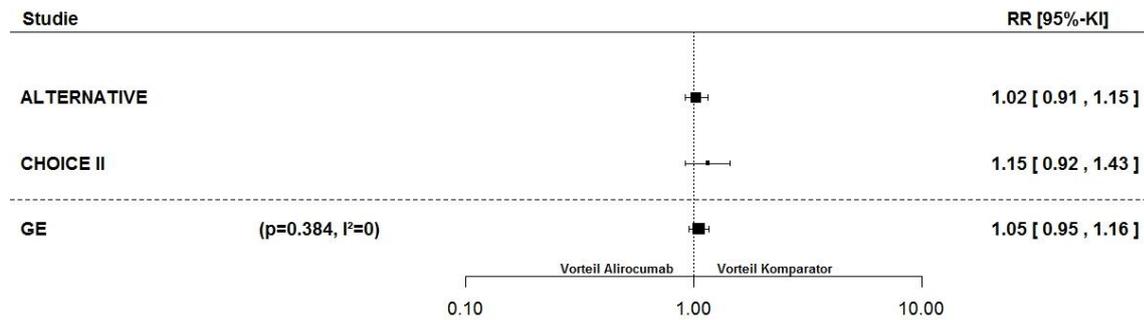


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR

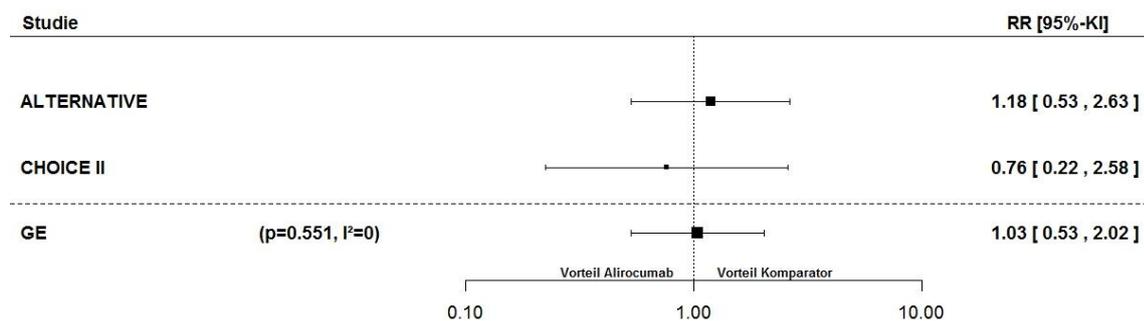


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR

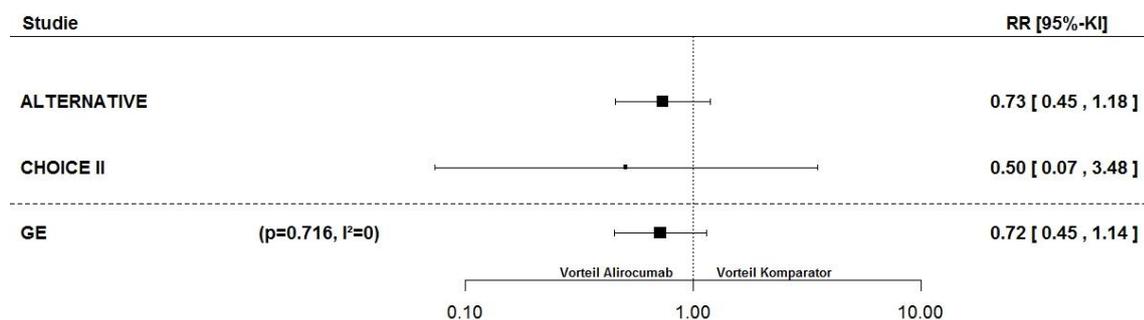


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR

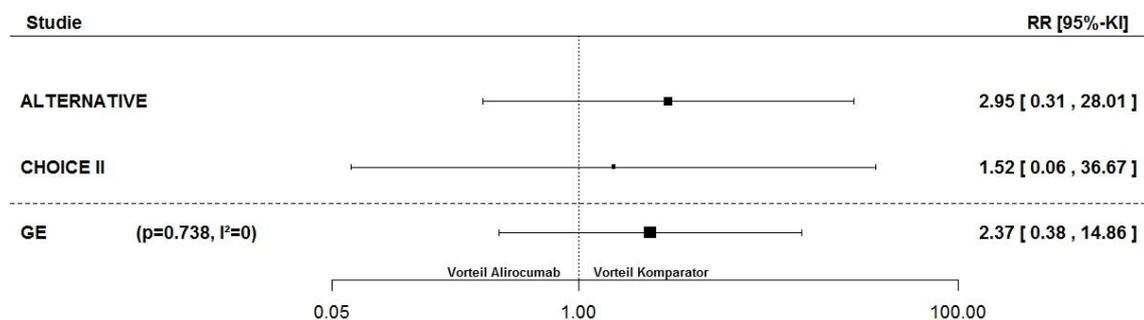


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab versus Studienkomparator, RR

Subgruppenanalysen – RCT

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag von der Studie CHOICE II nur das Key Results Memo vor. Es beinhaltet keine Subgruppenanalysen.

Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY CHOICE II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab (150 mg alle 4 Wochen und 75 mg alle 2 Wochen) bei Patienten mit primärer (nicht familiärer und heterozygoter familiärer) Hypercholesterinämie, die nicht mit einem Statin behandelt werden.</p> <p>Dabei handelt es sich um Patienten, die ein moderates, hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und eine bekannte Statintoleranz besitzen, oder um Patienten, die ein moderates kardiovaskuläres Risiko besitzen, jedoch nicht die Kriterien der Statintoleranz erfüllen.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab (150 mg alle 4 Wochen und 75 mg alle 2 Wochen) als Add-on-Therapie zur statinfreien LMT oder als Monotherapie im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Hypothese:</p> <p>μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab 150 mg Q4W-Arm.</p> <p>Folgende Hypothese sollte getestet werden:</p> <p>$H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von Alirocumab (150 mg alle 4 Wochen und 75 mg alle 2 Wochen) auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs) • Untersuchung der Pharmakokinetik von Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Insgesamt besteht die Studie aus vier Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (3 Wochen) • doppelblinde Behandlungsphase (24 Wochen) • optionale open-label Weiterbehandlung mit Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen (insgesamt 120 Wochen oder bis Juni 2016) • Follow-Up ohne Medikation (8 Wochen) * <p>* Für Patienten, die nicht in die Open-label-Phase aufgenommen werden konnten oder wollten, folgte die Follow-Up-Phase im direkten Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase</p> <p>Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beziehen sich ausschließlich auf die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase. Im Folgenden wird deshalb nur auf diese Phase der Studie eingegangen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die doppelblinde Behandlungsphase ist wie folgt charakterisiert: Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie</p> <p>Geplante Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen : Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen : Placebo)</p> <p>Tatsächliches Zuteilungsverhältnis: 1:2:1 (Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen : Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen : Placebo) aufgrund eines systematischen Fehlers bei der Behandlungszuteilung</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die vorliegende Version des Studienprotokolls (<i>Amended Clinical Trial Protocol 1</i> vom 18.10.2013) stellt die erste Änderung des Studienprotokolls vom 16.08.2013 dar.</p> <p>Die im Rahmen des ersten Amendments vorgenommenen Änderungen sind weder im vorliegenden Studienprotokoll, noch im vorliegenden Key Results Memo (KRM) angegeben.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit primärer (nicht familiärer und heterozygoter familiären) Hypercholesterinämie, die entweder Ezetimib oder Fenofibrat oder Diät erhalten. • Es werden nur solche Patienten eingeschlossen, die nicht mit einem Statin behandelt werden. Dies entspricht folgenden Patienten: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskuläres Risiko* und bekannter Statinintoleranz** - Patienten, die ein moderates kardiovaskuläres Risiko besitzen, jedoch nicht die Kriterien der Statinintoleranz erfüllen <p>*moderates kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 1\%$ und $< 5\%$, basierend auf der Systematic COronary Risk Estimation (SCORE)</p> <p>Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 5\%$ (basierend auf SCORE), moderater chronischer Nierenerkrankung, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden, oder heterozygote Hypercholesterinämie ohne koronare Herzerkrankung oder dem entsprechenden Risiko dafür.</p> <p>Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als vorangegangene koronare Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAK), vorübergehende Durchblutungsstörung, Bauchortenaneurysma, Verschluss der Halsschlagader um $> 50\%$ ohne Symptome, Endarterektomie der Halsschlagader, Stentbehandlung an der Halsschlagader, Nierenarterienstenose, Stentbehandlung an der Nierenarterie, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus mit Endorganschäden.</p> <p>**Statinintoleranz: Intoleranz auf wenigstens 2 Statine (in der täglichen Einnahme). D.h. Intoleranz auf ein Statin in der niedrigsten täglichen Startdosierung UND Intoleranz auf ein anderes Statin jeglicher Dosierung aufgrund von Skelettmuskel-assoziierte Symptome (dabei andere als durch Belastung oder Trauma hervorgerufene) wie z.B. Schmerz, Schlaflosigkeit, Krämpfe, die während der Statintherapie auftraten oder sich verschlimmerten und bei Abbruch der Statintherapie abklangen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <70 mg/dl (<1,81 mmol/l), Statintoleranz und sehr hohem kardiovaskulären Risiko zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • LDL-C <100 mg/dl (<2,59 mmol/l), Statintoleranz und hohem oder moderatem kardiovaskulären Risiko zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • LDC <100 mg/dl (<2,59 mmol/l), keine Statintoleranz und moderatem kardiovaskulären Risiko zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • LDC ≥160 mg/dl (≥4,1 mmol/l) bei alleiniger diätischer Therapie (unabhängig von Statintoleranz und kardiovaskulärem Risiko) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Ein 10-Jahres-Risiko einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung <1% (ESC/EAS 2011) bei der Screening-Visite (Woche -3) • Keine stabile LMT-Therapie (Ezetimib oder Fenofibrat) für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) • Einnahme von Statin, rotem Hefereis, Nikotinsäure und Gallensäurekomplexbinder für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von vier Wochen vor der Screening Visite (Woche -3) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB) Peripher- oder Carotis-Revaskularisation während der Behandlungsphase • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Carotis-Chirurgie, Carotis-Stentbehandlung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -7) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -7) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Screening-Visite (Woche -7) • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestehende HoFH • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Screening-Visite (Woche -7) und keine geplante Änderung) • 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 • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Widerruf der Einverständniserklärung • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft; 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 Arzneimittelzubereitung • 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 43 Zentren in 8 Ländern durchgeführt: US, Australien, Belgien, Kanada, Dänemark, Niederlande, Neuseeland, Spanien Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen 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, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alirocumab 150 mg alle vier Wochen + alternierend Placebo alle 4 Wochen • Alirocumab 75 mg alle zwei Wochen • Placebo alle zwei Wochen <p>Administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fertipgen zur subkutanen Selbstinjektion oder Injektion durch eine andere benannte Person <p>Optionale Dosierungsanpassung bei Alirocumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulär Woche 0 bis Woche 12: 75 mg alle zwei Wochen oder 150 mg alle 4 Wochen • Optional von Woche 12 bis 22 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode): 150 mg alle zwei Wochen (in Abhängigkeit vom LDL-C-Wert in Woche 8 und dem kardiovaskulärem Risiko; unter Beibehaltung der Verblindung) <p>Medikation in der Run-in-Phase:</p> <p>Alle Patienten erhielten in der 3-wöchigen Run-in-Phase subkutanes Placebo zu Übungszwecken</p> <p>Hintergrundtherapie mit LMT:</p> <p>Erlaubt waren: Ezetimib und Fenofibrat</p> <p>Nicht erlaubt waren: Statine, Roter Hefereis, Fibrate außer Fenofibrat, Nikotinsäure, Gallensäurebinder</p> <p>Die erlaubte LMT durfte während der Screeningphase und des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht geändert werden (inkl. Dosisanpassung)</p> <p>Die Lipidwerte blieben verblindet. Das Zentrallabor informierte jedoch bei erhöhten Triglyzeridwerten, sodass die Studienzentren eine Entscheidung bezüglich der LMT treffen konnten. Bei außergewöhnlichen Umständen wie z.B. erhöhten Triglyzeridwerten konnte das Studienzentrum in Abstimmung mit dem Untersucher Änderungen an der LMT vornehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten 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 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder oder Rest der eingeschlossenen Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchtrtriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchtrtriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Rest der eingeschlossenen Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 Wochen erreicht haben • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben • Absolute Änderung des berechneten LDL-C-Werts (mg/dl und mmol/l) nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 und 24 Wochen <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: generelle allergische Reaktionen, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfфарznei; Schwangerschaft; ALT-Erhöhung • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse; Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA); neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen <p>Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D (nicht Bestandteil des KRM)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Auf Basis des vorliegenden Studienprotokolls und KRM können keine Aussagen zu Item 6b getroffen werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 39 Patienten (26 Patienten mit Alirocumab und 13 Patienten mit Placebo) hätte eine 90%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung (Baseline zu Woche 24) von 30% mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau und einer Standardabweichung von 25% nachzuweisen.</p> <p>Um das Sicherheitsprofil von Alirocumab 150 mg Q4W in der vorliegenden Patientenpopulation genauer zu untersuchen, wurde die Fallzahl auf 200 (geplant*: 100 für Alirocumab 150 mg Q4W, 50 für Alirocumab 75/150 Q2W, 50 für Placebo) erhöht.</p> <p>*Aufgrund eines systematischen Fehlers bei der Behandlungszuteilung wurde das Zuteilungsverhältnis nicht wie geplant eingehalten. Vergleiche hierzu Item 3a.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Auswertung der Studie erfolgte in zwei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Hauptanalyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde durchgeführt, als alle randomisierten Patienten Woche 24 der Behandlungsphase beendet hatten (Datenschnitt 27. Oktober 2014) • die finale Datenanalyse wird nach Beendigung der Open-label-Phase stattfinden und beinhaltet die explorative Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche und die finale Sicherheitsauswertung
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,	Randomisierung mittels permutierter Blöcke,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung	Stratifizierung nach: Statintoleranz (ja/nein), Statin-freie LMT (ja/nein)
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 der Patienten
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 s.c. Placebo wurden in identisch aussehenden Fertigpens bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren jeweils 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, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. 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-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion. Patienten 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 erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und für die der Ausgangswert und eine Bewertung von mindestens einer der 5 Dimensionen des EQ-5D nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Placebo, Alirocumab 150 mg Q4W, Alirocumab 75 mg Q2W), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (Statinintoleranz (ja/nein), Statin-freie LMT (ja/nein)), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und der Interaktionsterm Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten Contrast Statements wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Placebo bzw. Alirocumab 150 mg Q4W. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$ Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurden u.a. Auswertungen auf Basis der mITT-Population durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde 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 Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von odds ratio (OR) zwischen Behandlungsgruppen, 95 % Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Auf Basis des vorliegenden Studienprotokolls und KRM können keine Aussagen zu Item 12b getroffen werden.</p>
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,	<p>a) Alirocumab 150 mg Q4W: n=59, Alirocumab 75 Q2W: n= 116; Placebo: n=58</p> <p>b) Alirocumab 150 mg Q4W: n=58, Alirocumab 75 Q2W: n= 115; Placebo: n=58 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben)</p> <p>c) Alirocumab 150 mg Q4W: n=58, Alirocumab 75 Q2W: n= 115; Placebo: n=57 (ITT-Population)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 233 Patienten randomisiert, wovon 2 Patienten nicht behandelt wurden (pro Alirocumab-Gruppe jeweils ein Patient). Diese Patienten gingen nicht in die Auswertung der Sicherheitsendpunkte ein. 3 der randomisierten Patienten wurden aus der ITT Population ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • Ein un behandelter Patient in der Alirocumab 150 mg Q4W-Gruppe (kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24) • Ein un behandelter Patient in der Alirocumab 75 mg Q2W-Gruppe (kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24) • Ein Patient der Placebo-Gruppe (kein LDL-C- Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24) 5 der randomisierten Patienten wurden aus der mITT Population ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • Drei Patienten, die bereits aus der ITT-Population ausgeschlossen wurden • Zwei Patienten (je ein Patient in Placebo- und Alirocumab 150 Q4W-Gruppe), da kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 und innerhalb des Behandlungszeitraums mit der Studienintervention Studienabbrüche: siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dezember 2013 – Oktober 2014 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Studienteilnehmers – Zeitpunkt der letzten Visite (24- wöchige Behandlungsphase) des letzten Studienteilnehmers)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie (24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase) endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

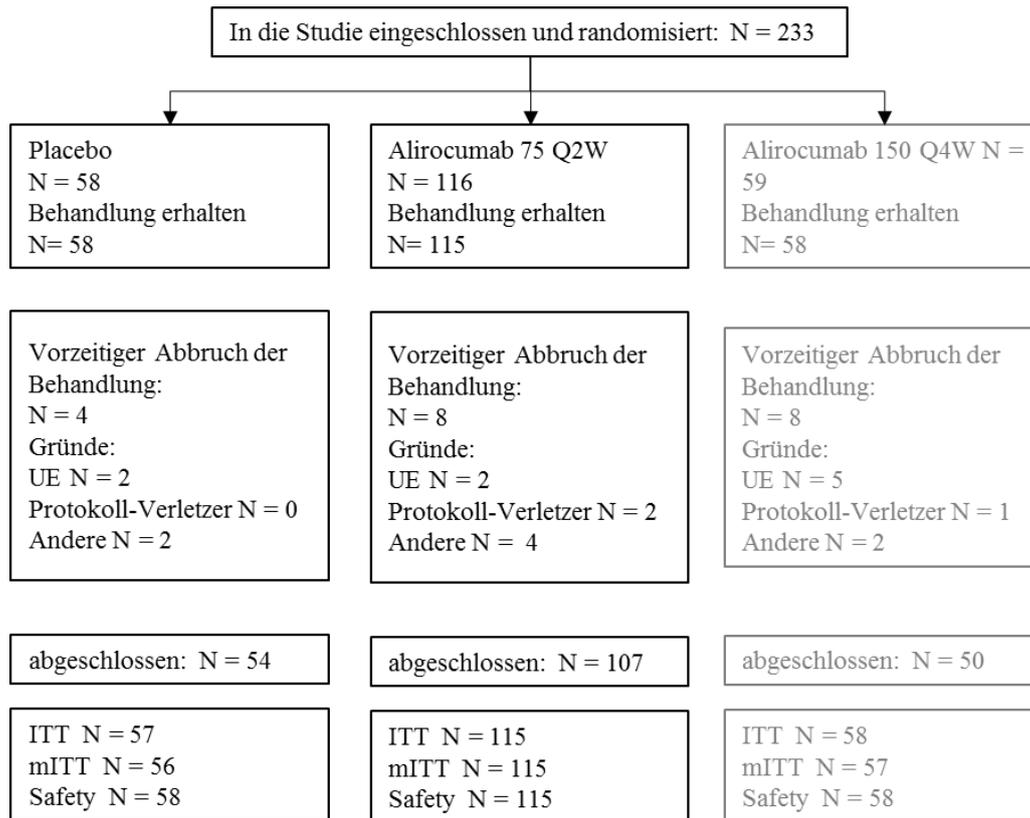


Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie ODYSSEY CHOICE II

Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY CHOICE II

Studie: ODYSSEY CHOICE II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Weber C (2013): clinical study protocol - 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)	Studienprotokoll CHOICE II
Murphy J (2014): First Step Analysis Key Results Memo: 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, STUDY NUMBER: EFC13786, STUDY NAME: ODYSSEY CHOICE II.	Key Results Memo der First-Step Auswertung CHOICE II

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:

Die Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1:2:1 den Behandlungen Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen, Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen und Placebo zugeteilt. Ursprünglich war eine Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Alirocumab 150 mg alle 4 Wochen : Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen : Placebo) geplant, die jedoch aufgrund eines systematischen Fehlers bei der Behandlungszuteilung nicht realisiert wurde.

Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach Vorliegen einer Statinintoleranz (ja/nein) und der Statin-freien Hintergrundtherapie (ja/nein).

Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, *Interactive Web Response System*).

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Fertipens bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Fertipens bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das

Aufheben der Verblindung notwendig macht).

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:

Es ist unklar, ob weitere Aspekte vorliegen, die zu einer Verzerrung führen könnten. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag kein vollständiger Studienbericht vor. Alle Einschätzungen wurden auf Basis des Studienprotokolls und der Key Results Memos getroffen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ODYSSEY CHOICE II handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d.h. Patient und behandelnder Arzt waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen (Studienprotokoll und Key Results Memos) ergeben sich keine Hinweise auf eine Verzerrung. Da jedoch zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung kein Studienbericht verfügbar ist, kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass verzerrende Aspekte vorliegen. Die Studie CHOICE II ist ein Teil des ODYSSEY-Studienprogramms. Die ODYSSEY-Studien sind hinsichtlich des Studiendesigns, der eingeschlossenen Patienten, der Erhebung, Auswertung und Berichterstattung der Endpunkte vergleichbar. Da alle übrigen in die Bewertung eingeschlossenen ODYSSEY-Studien keine Hinweise auf Verzerrungsaspekte auf Studienebene aufwiesen, wird das Verzerrungspotential der Studie CHOICE II abschließend deshalb als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: LDL-C-Senkung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. Der Anteil der nicht in der ITT-Population berücksichtigten Patienten betrug < 5 %. Aus diesem Grund ergibt sich durch die ausgewerteten Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für eine Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: _ Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. Der Anteil der nicht in der ITT-Population berücksichtigten Patienten betrug < 5 %. Aus diesem Grund ergibt sich durch die ausgewerteten Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für eine Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Zur Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurde die Safety-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben. Die Safety-Population entsprach exakt der randomisierten Population, somit ergibt sich daraus keine Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie und es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die ausgewertete Patientenpopulation entsprach der randomisierten Population. Insgesamt ergeben sich keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.
