

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Alirocumab (Praluent®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 4 E**

*Pädiatrische Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter  
familiärer Hypercholesterinämie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	13
4.2 Methodik .....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	52
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	53
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	70
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....	71
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität - RCT .....	74
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes - RCT.....	76

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Veränderung weiterer Lipidparameter - RCT.....	86
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Neurokognitive Funktion (anhand des Cogstate Battery Tests) - RCT.....	96
4.3.1.3.1.5	Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE) .....	101
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	111
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	114
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	116
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	116
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	116
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	116
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	120
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	123
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	125
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	127
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	129
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	130
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	130
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	130
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	130

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	131
4.6	Referenzliste .....	132
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>	<b>136</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>	<b>161</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>	<b>166</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>	<b>171</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>239</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>	<b>257</b>

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT .....	14
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT .....	21
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich.....	22
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT LMT für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Placebo .....	23
Tabelle 4-5: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline .....	32
Tabelle 4-6: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline ..	33
Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Alirocumab im vorliegenden AWG.....	35
Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie EFC14643 .....	44
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zulassungsstudien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	60
Tabelle 4-18: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation in der Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	62
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität .....	75
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	76
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des LDL-C-Wertes .....	77
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	79
Tabelle 4-27: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	81
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Erreichen der LDL-C-Zielwerte von < 130 mg/dl bzw. < 110 mg/dl zu Woche 24 aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	83
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Erreichen der LDL-C-Zielwerte von < 130 mg/dl bzw. < 110 mg/dl zu Woche 12 aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	84
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung weiterer Lipidparameter .....	86
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung weiterer Lipidparameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-32: Ergebnisse für prozentuale Veränderung weiterer Lipidparameter zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse für prozentuale Veränderung weiterer Lipidparameter zu Woche 12 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	89
Tabelle 4-34: Ergebnisse für prozentuale Veränderung von Lp(a) und Nüchtern-TG zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	93
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung von Lp(a) und Nüchtern-TG zu Woche 12 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	94
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Neurokognitive Funktion.....	97
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neurokognitive Funktion (anhand des Cognitive Battery Tests) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung der Neurokognitiven Funktion (anhand des Cogstate Battery Tests) zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	99

Tabelle 4-39: Operationalisierung für den Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit .....	101
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-41: Ergebnisse für UE aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	103
Tabelle 4-42: Ergebnisse für UE bei HLT $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC, HLT und PT für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	104
Tabelle 4-43: Ergebnisse für UE bei HLT $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC, HLT und PT für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	104
Tabelle 4-44: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation) .....	105
Tabelle 4-45: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation) .....	106
Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	106
Tabelle 4-47: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	107
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Tanner-Stadium (Jungen) aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation) .....	108
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Tanner-Stadium (Mädchen) aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	109
Tabelle 4-50: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie EFC14643) .....	112
Tabelle 4-51: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für Studie EFC14643 und Subgruppenmerkmale .....	113
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung des LDLC-Wertes für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	114
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung des LDLC-Wertes für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	115
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	118
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	119
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	119

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	122
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	122
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	122
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	123
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	125
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	130
Tabelle 4-66: (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie EFC14643.....	239
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EFC14643 .....	258

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Abbildung 4-2: Longitudinalplot für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes (MMRM) für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	82
Abbildung 4-3: Longitudinalplot für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes (MMRM) für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	83
Abbildung 4-4: Flow Chart der Kohorte Q2W in der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase der Studie EFC14643.....	255
Abbildung 4-5: Flow Chart der Kohorte Q4W in der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase der Studie EFC14643.....	256

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Apo	Apolipoprotein
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
cIMT	Intima-Media-Dicke der Halsschlagader ( <i>intima media thickness of the carotid artery</i> )
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID	Coronavirus-Erkrankung
CSR	Klinischer Studienbericht ( <i>clinical study report</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DET	<i>Detection Test</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC-P	Datenüberwachungskomitee für pädiatrische Studien ( <i>Data Monitoring Committee for Pediatric Studies</i> )
eCRF	elektronisches Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	Europäische Zulassungsbehörde ( <i>European Medicines Agency</i> )
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FMD	Flussvermittelte Dilatation ( <i>flow mediated dilatation</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMLT	<i>Groton Maze Learning Test</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HDL-C	HDL-Cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HLT	Begriff hoher Ebene ( <i>high level term</i> ) nach MedDRA
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IDN	<i>Identification Test</i>
IgG1	Immunglobulin G1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktives Dialogsystem ( <i>interactive response technology</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
Lp	Lipoprotein
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> )
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz ( <i>least square-mean value difference</i> )
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
Min	Minimum
mITT	Modifizierten ITT-Population
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen ( <i>mixed model repeated measures</i> )
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
OCL	<i>One Card Learning Test</i>
OLE	Offene Behandlungsphase ( <i>open label extension</i> )
PICO	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PKA	Pharmakokinetische Analyse ( <i>Pharmacokinetic analysis</i> )
PT	Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> ) nach MedDRA
q2w	Alle zwei Wochen
q4w	Alle vier Wochen
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studien ( <i>randomized controlled trial</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SE	Standardfehler ( <i>standard error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende/s UE
TG	Triglyzeride
Total-C	Gesamtcholesterin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
ULN	Obere Normgrenze ( <i>Upper limit of normal</i> )
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Die Behandlung mit Alirocumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) ist bestimmt für:

- Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung **nicht** ausgeschöpft wurden (**E1**)
- Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden (**E2**).

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer Lipid-modifizierenden Therapie (LMT), zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Vergleich zur ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Zusatznutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

##### **Datenquellen**

Es wurde keine RCT im AWG identifiziert, die Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer LMT, zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit HeFH mit den Therapieoptionen der ZVT, einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, vergleicht. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern ein Einschlusskriterium für alle Patienten der klinischen Phase III-Studie EFC14643 war. Somit lassen sich keine indirekten Vergleiche in der Patientenpopulation pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, durchführen. Gleichmaßen ist ein indirekter Vergleich gegenüber LDL-Apherese nicht möglich, da diese Therapieoption eine „ultima ratio“ darstellt und keine Daten aus RCTs mit pädiatrischer Population für diese Therapieoption verfügbar sind.

Im AWG liegt die klinische Zulassungsstudie EFC14643 vor. Dabei handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie an Kindern und Jugendlichen zwischen 8 und 17 Jahren mit diagnostizierter HeFH. Es wurden jeweils circa 75 Patienten zuerst in die Kohorte Q2W und anschließend in die Kohorte

Q4W in einem 1:1 Zuteilungsverhältnis randomisiert. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten 2:1 zwischen dem Alirocumab-Arm und dem Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach früherer Teilnahme an der DFI14223-Studie (ja oder nein) und dem Ausgangs-Körpergewicht (< 50 oder ≥ 50 kg) für die Kohorte Q2W. Die Patienten der Kohorte Q4W wurden nach Ausgangs-Körpergewicht (< 50 oder ≥ 50 kg) stratifiziert. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund des Studiendesigns sowie aufgrund des betrachteten Patientenkollektives auf Aussagen zum Nutzen von Alirocumab im vorliegenden AWG limitiert. Die Studie EFC14643 ermöglicht keinen Vergleich von Alirocumab gegenüber den Therapieoptionen der ZVT, einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	<p>Teilpopulation <b>E1</b>: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <b>nicht</b> ausgeschöpft wurden.</p> <p>Teilpopulation <b>E2</b>: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden.</p>	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Alirocumab (subkutane Injektion) (KG < 50 kg: 40 mg q2w, 150 mg q4w; KG ≥ 50 kg: 75 mg q2w, 300 mg q4w) in Kombination mit LMT	A2	Andere Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	<p>Teilpopulation <b>E1</b>: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern</p> <p>Teilpopulation <b>E2</b>: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit</p>	A3	Andere Vergleichstherapie

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
		begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie		
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 3 Monate	A6	Kürzere Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KG: Körpergewicht; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Die Studie EFC14643 wird nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen, sondern ausschließlich ergänzend dargestellt. Zusammenfassend wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im vorliegenden AWG gegenüber der ZVT identifiziert. Die nachfolgende Einschätzung gilt lediglich der Beschreibung des Evidenzniveau der Zulassungsstudie und zur Ableitung des medizinischen Nutzens.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie EFC14643. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene (A) als auch auf Endpunktebene (B) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden bzw. endpunktspezifischen Aspekte bewertet und als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte zunächst die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene und im Anschluss daran die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Angaben im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der medizinische Nutzen von Alirocumab ist mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Es konnte keine RCT im AWG identifiziert werden, die Alirocumab mit den aktuellen Therapieoptionen der ZVT, einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, vergleicht. Auch ein indirekter Vergleich war nicht möglich.

Im AWG waren für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurde, bislang die weiteren verfügbaren Therapieoptionen äußerst limitiert. Gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellt die Lipidapherese als „ultima ratio“ zur Senkung der LDL-C-Werte die einzige nachweislich wirksame Therapieoption für diese pädiatrischen Patienten dar. In der Regel erfolgt diese durch eine extrakorporale Therapie (Blutwäsche) einmal pro Woche und wird nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Dies bedeutet einen großen logistischen Aufwand, eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Kinder und hohen Ausfallzeiten der Kinder in der Schule. In der klinischen Phase III-Studie EFC14643 konnte anhand von insgesamt 153 pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden, dass eine wirksame Kontrolle des LDL-C-Werts mit Alirocumab erreicht werden kann. In der Kohorte Q2W konnte der LDL-C-Werte um 33,6 % (auf 113,1 mg/dl) im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 24 in dem Alirocumab-Arm gesenkt werden. Im Vergleich dazu stieg dieser Lipidparameter um 9,7 % (auf 186,1 mg/dl) in dem Placebo-Arm an. Eine ähnliche Senkung konnte in der Kohorte Q4W erreicht werden. Dort wurde der LDL-C-Wert zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert um 38,2 % (auf 109,9 mg/dl) im Interventionsarm gesenkt. Im Gegensatz dazu erreichten die Patienten im Placebo-Arm eine Senkung um 4,4 % (auf 161,3 mg/dl). Die Senkung des LDL-C-Wertes stellt das wesentliche Therapieziel in dieser Patientenpopulation dar, da mit einer effektiven Kontrolle des LDL-C-Werts das Risiko für sehr viel später auftretende Folgeerkrankungen, insbesondere der kardiovaskulären Ereignisse, reduziert werden kann. Da die HeFH bei pädiatrischen Patienten keine akuten Symptome verursacht, kann das Erreichen des Therapieziels auch nicht anhand Verbesserungen von

Morbidität und Lebensqualität erfasst werden. Die Studie EFC14643 zeigte außerdem ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Alirocumab.

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

Insgesamt ist eine Herleitung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber den Therapieoptionen der ZVT aufgrund der Nichtverfügbarkeit passender RCTs nicht möglich. Ein Zusatznutzen von Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer LMT, zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit HeFH gegenüber den Therapieoptionen der ZVT, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, wird nicht abgeleitet und nicht beansprucht.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer lipidmodifizierenden Therapie (LMT), zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Vergleich zur ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Zusatznutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

### Patientenpopulation

Die Behandlung mit Alirocumab im vorliegenden AWG ist bestimmt für:

- Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung **nicht** ausgeschöpft wurden (**E1**)
- Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden (**E2**) (Sanofi 2022).

## Intervention

Alirocumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an PCSK9 bindet und dadurch die Bindung von PCSK9 an die LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche hemmt. Auf diese Weise erhöht Alirocumab die Anzahl der zur Beseitigung von LDL verfügbaren LDL-Rezeptoren und bewirkt eine Senkung der LDL-C-Spiegel im Blut. Entsprechend der Zulassung beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Alirocumab 75 mg alle zwei Wochen (q2w) oder, bei Notwendigkeit einer stärkeren LDL-C-Senkung, 150 mg q2w oder 300 mg alle vier Wochen (q4w). Eine individuelle Anpassung der Dosierung von Alirocumab ist möglich. Die Anwendung erfolgt als subkutane Injektion in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm (Sanofi 2023). Der genaue Wirkmechanismus von Alirocumab ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers detailliert dargestellt.

## Vergleichstherapie

Zur Bestimmung der ZVT im vorliegenden AWG von Alirocumab wurde kein Beratungsgespräch mit dem G-BA in Anspruch genommen. Für die Unterteilung des AWG in die vorstehend definierten Teilpopulationen **E1** und **E2** und die Festlegung der jeweiligen ZVT wurden das pädiatrische Modul 3A von Evolocumab im AWG HeFH, 10-17 Jahre, und die zugehörige ZVT-Synopse des G-BA zugrunde gelegt (Amgen 2021; G-BA 2022).

Demzufolge wird folgende ZVT als weiterhin gültig betrachtet:

**E1)** für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung **nicht** ausgeschöpft wurden:

- Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

**E2)** Für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie

## Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im vorliegenden AWG werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen entsprechend der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) dargestellt (BMJ 2023).

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

## Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Alirocumab im vorliegenden AWG steht die pivotale, randomisierte, placebokontrollierte Studie (RCT) der Phase III (EFC14643) zur Verfügung.

Die Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) zur Zulassung von Alirocumab im vorliegenden AWG basieren auf den Ergebnissen der klinischen Phase III-Studie EFC14643 (EMA 2023).

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

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

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

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Die **Patientenpopulation** wird durch das zugelassene AWG definiert und umfasst pädiatrische Patienten im Alter ab 8 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft (Teilpopulation **E1**) oder ausgeschöpft (Teilpopulation **E2**) wurden (Sanofi 2023). Es wurden Studien eingeschlossen, in denen das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab im vorliegenden AWG in der zugelassenen Art der Anwendung (**Intervention**) als subkutane Injektion in einer Dosierung von 40 mg q2w oder 150 mg q4w für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg bzw. 75 mg q2w oder 300 mg q4w für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg geprüft wurde. Für die zweckmäßige **Vergleichstherapie** konzentrierte sich die Studiensuche auf Alirocumab, Statine, Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher sowie LDL-Apherese. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im vorliegenden

AWG basiert auf patientenrelevanten **Endpunkten** aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Es musste wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der drei Kategorien gegeben sein. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden abgeschlossene oder laufende RCT eingeschlossen, zu denen Vollpublikationen, publizierte Zwischenergebnisse oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressberichten, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen. Die **Studiendauer** wurde unter Berücksichtigung der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders“ auf mindestens drei Monate festgelegt (EMA 2012, 2016). Für pädiatrische Studien empfiehlt die EMA im pädiatrischen Addendum zur Leitlinie eine Dauer von drei bis sechs Monaten sowie eine offene Extension für ein Jahr (EMA 2012). Beide Postulate wurden in der Studie EFC14643 befolgt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Teilpopulation <b>E1</b> : Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <b>nicht</b> ausgeschöpft wurden. Teilpopulation <b>E2</b> : Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden.	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Alirocumab (subkutane Injektion) (KG < 50 kg: 40 mg q2w, 150 mg q4w; KG ≥ 50 kg: 75 mg q2w, 300 mg q4w) in Kombination mit LMT	A2	Andere Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Teilpopulation <b>E1</b> : Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern Teilpopulation <b>E2</b> : LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	A3	Andere Vergleichstherapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 3 Monate	A6	Kürzere Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
<p>HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KG: Körpergewicht; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	<p>Teilpopulation <b>E1</b>: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <b>nicht</b> ausgeschöpft wurden.</p> <p>Teilpopulation <b>E2</b>: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden.</p>	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Alirocumab (subkutane Injektion) (KG < 50 kg: 40 mg q2w, 150 mg q4w; KG ≥ 50 kg: 75 mg q2w, 300 mg q4w) in Kombination mit LMT	A2	Andere Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	---
Endpunkte	E4	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 3 Monate	A6	Kürzere Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
<p>HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KG: Körpergewicht; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT LMT für den indirekten Vergleich mit Brückenkompator Placebo

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	<p>Teilpopulation <b>E1</b>: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <b>nicht</b> ausgeschöpft wurden.</p> <p>Teilpopulation <b>E2</b>: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden.</p>	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	<p>Teilpopulation <b>E1</b>: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern</p> <p>Teilpopulation <b>E2</b>: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</p>	A2	Andere Intervention
Vergleichstherapie	E3	Teilpopulation <b>E1</b> : Placebo	A3	Andere Vergleichstherapie

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
		Teilpopulation <b>E2</b> : Placebo		
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 3 Monate	A6	Kürzere Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KG: Körpergewicht; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Alirocumab im vorliegenden AWG wurde am 10. Oktober 2023 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive „in-process & other non-indexed citations“)
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al. 2006).

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Alle Suchvorgänge wurden nach den Kriterien „Population“, „Intervention“, „Comparison“, „Outcome“ (PICO) in den drei Blöcken „Indikation“, „Intervention“ und „Studiendesign“ durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen erfolgten nicht.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der ZVT, Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, fand am 10. Oktober 2023 ebenfalls in den vorstehend genannten Datenbanken statt. Die Suchstrategie folgte der gleichen Prozedur wie bei dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie Anhang 4-C dargestellt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit Alirocumab im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT, Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, wurde am 16. Oktober 2023 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) (<https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 sowie Anhang 4-D abgebildet.

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT wurde am 16. Oktober 2023 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

---

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

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2). Zwei Gutachter nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgte der gleichen Prozedur.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie EFC14643. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene (A) als auch auf Endpunktebene (B) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden bzw. endpunktspezifischen Aspekte bewertet und als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte zunächst die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene und im Anschluss daran die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Angaben im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2023).

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

Die Charakteristika der in Abschnitt 4.3.1.2 beschriebenen Zulassungsstudie EFC14643, wurden anhand der Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Studienziele und -design, Patientenpopulation, Interventionen und Zielkriterien sind in den Items 2b bis 6, Fallzahlbestimmung, Randomisierung, Verblindung und statistische Methoden in den Items 7 bis 12 und Patientenfluss, inklusive Flow-Chart, ferner Informationen zu Aufnahme und Behandlungsdauer der Patienten sowie zum Studienende in den Items 13 bis 14b abgebildet.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

---

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

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

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

### **Patientencharakteristika**

Die Analysepopulation schließt pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren ein, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung **nicht** ausgeschöpft wurden (Teilpopulation **E1**). Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 geben einen Überblick über die in der Studie EFC14643 erfassten Patientencharakteristika zu Baseline. Für Teilpopulation **E2**) liegen keine Daten aus der Studie ECF14643 vor.

Tabelle 4-5: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline

<b>Kategorie</b>	<b>Ausprägung</b>
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> </ul>
Altersgruppe (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 12</li> <li>• ≥ 12</li> </ul>
Geschlecht, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Abstammung, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß</li> <li>• Schwarz oder Afroamerikanisch</li> <li>• Schwarz oder Afroamerikanisch/weiß</li> <li>• Asiatisch</li> <li>• Hawaiianisch oder anderer pazifischer Insel entstammend</li> <li>• Hawaiianisch oder anderer pazifischer Insel entstammend/weiß</li> <li>• Ureinwohner Amerikas oder Alaskas</li> <li>• Nicht berichtet</li> </ul>
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hispanisch oder lateinamerikanisch</li> <li>• Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch</li> <li>• Nicht berichtet</li> </ul>
Körpergewicht (kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (SD)</li> </ul>

Kategorie	Ausprägung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median (Min : Max)</li> </ul>
Körpergröße (cm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> </ul>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> </ul>
BMI-Perzentilen (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; P5: Untergewicht</li> <li>• ≥ P5 bis &lt; P85: Normalgewicht</li> <li>• ≥ P85 bis &lt; P95: Übergewicht</li> <li>• ≥ P95: Adipositas</li> </ul>
Vorherige Teilnahme an Studie DFI14223, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
Raucherstatus, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie-Raucher/in</li> <li>• Ehemalige/r Raucher/in</li> <li>• Aktive/r Raucher/in</li> </ul>
Alkoholsucht (Häufigkeit alkoholischer Getränke während der letzten 12 Monate), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie</li> <li>• Gelegentlich</li> <li>• Mindestens monatlich</li> <li>• Mindestens wöchentlich</li> <li>• Täglich</li> </ul>
Getränke pro Tag, wenn zutreffend, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 oder 2</li> <li>• Mehr als 2</li> </ul>
BMI: Body Mass Index; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )	

Tabelle 4-6: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline

Kategorie	Ausprägung
HeFH-Diagnose anhand Clinical Broome Criteria, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• Gesichert</li> <li>• Möglich</li> </ul>
HeFH-Diagnose anhand Genotypisierung, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• Ja<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Vor Screening</li> <li>◦ Zu Baseline (zentralisierte Genotypisierung)</li> </ul> </li> <li>• Nein</li> </ul>
Zeit bis zur Diagnose (Jahre) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> </ul>
Kardiovaskuläre Anamnese und Risikofaktoren	n (%)
Allergianamnese des Patienten	n (%)
Allergianamnese der Familienmitglieder	n (%)
Statin-Unverträglichkeit, n (%) Wenn ja, Grund <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ N</li> </ul> </li> </ul>

Kategorie	Ausprägung
<p>Wenn nein, Behandlung mit maximal tolerabler Dosis (UE bei höherer Dosis)</p> <p>Wenn ja, UE bei höherer Dosis<sup>a</sup></p> <p>Wenn nein, Höherdosierung nicht möglich aufgrund</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Tägliche Dosis nicht erhalten/toleriert</li> <li>◦ Einnahme <math>\geq 2</math> Statine (niedrigste Startdosis / jegliche Dosis)</li> <li>• Nein <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ N</li> <li>◦ Ja</li> <li>◦ Nein</li> </ul> </li> <li>◦ Ja <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N</li> <li>▪ UE die Skelettmuskulatur betreffend</li> <li>▪ Abnormalitäten im Leberfunktionstest</li> <li>▪ Ko-Morbiditäten</li> <li>▪ Sonstiges</li> </ul> </li> <li>◦ Nein <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N</li> <li>▪ Regionale Praxis oder lokale Leitlinie</li> <li>▪ Andere</li> </ul> </li> </ul>
Andere, aber unzureichende Maßnahmen zur LDL-C-Senkung bei Patienten von 8 bis < 10 Jahren, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
Bisherige LMT, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statin <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Atorvastatin</li> <li>◦ Rosuvastatin</li> <li>◦ Simvastatin</li> <li>◦ Pravastatin</li> <li>◦ Pitavastatin</li> </ul> </li> <li>• Fibrate</li> <li>• Gallensäure-Sequestriermittel</li> <li>• Cholesterinabsorptionshemmer</li> <li>• Nicotinsäure und Derivate</li> <li>• Omega-3-Fettsäuren <math>\geq 1.000</math> mg/Tag</li> </ul>
Lipidparameter zu Baseline, mg/dl LDL-C Apo B Non HDL-C Total-C Lp (a) HDL-C Nüchtern-TG Apo A-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> </ul>
<p>a: Ein Patient kann in mehreren Kategorien gezählt werden.</p> <p>b: Zeit bis zur Diagnose in Jahren entspricht dem Datum der Einwilligungserklärung minus Datum der HeFH-Diagnose, dividiert durch 365,25.</p> <p>Apo: Apolipoprotein; BMI: Body Mass Index; HDL: High-density lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; Lp: Lipoprotein; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); TG: Triglyzeride; Total-C: Gesamtcholesterin</p>	

### Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2023). Als patientenrelevant erachten G-BA und IQWiG übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2023; IQWiG 2023). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt (IQWiG 2023).

Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-7 abgebildet. Eine ausführliche Beschreibung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität findet sich im anschließenden Fließtext.

Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Alirocumab im vorliegenden AWG

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen/ Sicherheit
LDL-C		■	Nicht erfasst	
Weitere Lipidparameter Apo B Non-HDL-C Total-C Lp(a) HDL-C Nüchtern-TG Apo A1		■		
Cogstate Battery Test				■
Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> <li>• Tanner-Stadium</li> </ul>	■ <sup>a</sup>			■

a: Beurteilung anhand von UE mit Todesfolge.  
Apo: Apolipoprotein; AWG: Anwendungsgebiet; HDL: High-density lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin;  
LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; Lp: Lipoprotein;  
SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TG: Triglyzeride; Total-C: Gesamt-cholesterin;  
UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## **Mortalität**

### **Gesamtmortalität**

#### *Patientenrelevanz*

Die Verlängerung des Überlebens stellt eine wesentliche Zielsetzung einer Arzneimitteltherapie dar (BMJ 2023; G-BA 2023; IQWiG 2023). Mortalitätsendpunkte sind daher als patientenrelevant zu betrachten.

#### *Operationalisierung*

Die Beurteilung der Gesamtmortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 70 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst wurden. Dies betraf sowohl die 24-wöchige Doppelblind- als auch die anschließende 80-wöchige offene Behandlungsphase. Zusätzlich waren Todesfälle zu berichten, die nach Beendigung der Studie auftraten, d.h. nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten. Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten.

#### *Validität*

Endpunkte aus der Kategorie Mortalität unterliegen keiner subjektiven Bewertung und sind demzufolge grundsätzlich als valide anzusehen.

## **Morbidität**

### **LDL-C-Wert**

#### *Patientenrelevanz*

Die HeFH verläuft im Kindesalter überwiegend asymptomatisch (Ramaswami et al. 2020), hat nachweislich aber bereits in dieser Entwicklungsphase erhebliche negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System (McKenney et al. 2012). Auch wenn kardiovaskuläre Ereignisse in der Kindheit selten sind, weisen Kinder mit HeFH bereits funktionelle und morphologische Veränderungen der Gefäßwand auf, wie eine beeinträchtigte flussvermittelte Dilatation (FMD) der Arteria brachialis (McGill et al. 2008) und eine erhöhte Intima-Media-Dicke der Halsschlagader (cIMT) zeigen. Die Progressionsrate der cIMT ist dabei etwa doppelt so hoch wie bei nicht betroffenen Geschwistern (Cohen et al. 2006). Beide sind Surrogatmarker für atherosklerotische Gefäßerkrankungen (Steinberg und Witztum 2009) und deuten somit darauf hin, dass der atherosklerotische Prozess bereits in der frühen Kindheit einsetzte. Es gibt zwischenzeitlich deutliche Hinweise darauf, dass die Atherosklerose bei Erwachsenen bereits in der Kindheit beginnt und über die gesamte Lebensphase fortschreitet (Goldberg et al. 2011; Wiegman et al. 2015). Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine wirksame KHK-Prävention bereits Jahrzehnte vor dem Auftreten von Symptomen beginnen muss (Kavey et al. 2006). Große epidemiologische Studien stellten einen direkten Zusammenhang zwischen der Rate an neu aufgetretenen koronaren Herzkrankheiten (KHK) bei Erwachsenen und den LDL-C-Plasmawerten fest (Assmann et al. 1997; ERFC 2009; Sharrett et al. 2001; Stamler et al. 2000; Wilson et al. 1998). In ihrem pädiatrischen Addendum zur „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders“ benennt die EMA die Prävention

kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, die mit Fettstoffwechselstörungen assoziiert sind, als primäres Behandlungsziel (EMA 2012). Zur Reduzierung des kardiovaskulären Risikos empfehlen pädiatrische Leitlinien eine LDL-C-senkende Intervention und spezifische Lipidwerte für Kinder und Jugendliche mit HeFH. Ein LDL-C-Wert von <130 mg/dl gilt als akzeptabel und <110 mg/dl als ideal für Kinder mit HeFH (AmAcPed 1998; McCrindle et al. 2007; NCEP 1992), ebenso wie das Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Senkung des LDL-C (NICE 2008). Der LDL-C-Wert bietet als unmittelbar messbarer Parameter für pädiatrische Patienten mit HeFH die Möglichkeit, über Behandlungsoptionen zu entscheiden mit der Konsequenz, das KHK-Risiko zu beeinflussen. Er ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz.

### *Operationalisierung*

Der LDL-C-Wert wurde im Zentrallabor nach der Friedewald-Formel anhand eines reflexiven Ansatzes berechnet. Bei Triglyzerid-Werten von > 400 mg/dl war der berechnete LDL-C-Wert durch den mittels Ultrazentrifugation (Beta-Quantifikationsmethode) gemessenen Wert zu ersetzen (Sanofi 2021a). Die Veränderungen des LDL-C-Wertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*, MMRM) analysiert. Zur Darstellung kamen MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 97,5 %-KI und p-Wert. Darüber hinaus wurde die Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline bestimmt, und es wurde der Anteil an Patienten geschätzt, die eine LDL-C-Reduktion auf < 130 mg/dl bzw. < 110 mg/dl zu Woche 12 und / oder zu Woche 24 erreichten. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss (Sanofi 2022).

### *Validität*

Die Analyse der LDL-C-Werte erfolgte in einem Zentrallabor. Zur präzisen Anweisung für Aufbereitung, Lagerung und Versand der Laborproben stand ein spezifisches Labormanual zur Verfügung. Darüber hinaus stellen sowohl die Bestimmung der LDL-C-Werte anhand der Friedewald-Formel als auch mittels Ultrazentrifugation valide Messmethoden dar (Friedewald et al. 1972).

## **Weitere Lipidparameter**

### *Patientenrelevanz*

Die EMA bezeichnet Veränderungen von TG-, HDL-C- und Non-HDL-C-Werten in ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders“ als valide sekundäre Endpunkte zur Effektivitätsbeurteilung lipid-modifizierender Wirkstoffe. Dabei seien die Effekte auf TG oder HDL-C nicht isoliert, sondern im Zusammenhang mit den Effekten auf Non-HDL-C und die zugrundeliegenden pharmakologischen Wirkmechanismen zu betrachten. Andere Lipidparameter, wie Apo B, Apo A1 und Lp(a), können als sekundäre Wirksamkeitsparameter angesehen werden, sofern sie für das primäre Ergebnis Relevanz besitzen (EMA 2016). In dem pädiatrischen Addendum zur vorstehend genannten Leitlinie bezeichnet die EMA Lipidspiegel, insbesondere von HDL-C, als die primären Endpunkte in kontrollierten klinischen Studien an pädiatrischen Patienten mit Fettstoffwechselstörungen (EMA 2012). Die Patientenrelevanz der weiteren Lipidparameter ist somit gegeben.

### *Operationalisierung*

Die Messung der weiteren Lipidparameter erfolgte ebenfalls im Zentrallabor. Non-HDL-C wurde durch Subtraktion des HDL-C vom Total-C berechnet (Sanofi 2021a). Die prozentualen Veränderungen von Apo B, Non-HDL-C, Total-C, HDL-C und Apo A1 zu den Wochen 12 und 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand LS-MWD mit p-Wert dargestellt. Für die Ergebnisse der prozentualen Veränderungen von Lp(a) und Nüchtern-TG zu denselben Zeitpunkten wurde die Methode der kombinierten Schätzung für die adjustierte mittlere Differenz, ebenfalls mit Berechnung des p-Wertes, gewählt. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss (Sanofi 2022).

### *Validität*

Die Analyse der weiteren Lipidparameter erfolgte ebenfalls in einem Zentrallabor. Zur präzisen Anweisung für Aufbereitung, Lagerung und Versand der Laborproben stand ein spezifisches Labormanual zur Verfügung.

## **Cogstate Battery Test**

### *Patientenrelevanz*

Die Cogstate Test Battery dient der Bewertung der neurokognitiven Funktion und beinhaltet unter anderem eine Testbatterie speziell für die pädiatrische Population, die Cogstate Pediatric Safety Battery. Diese wurde in zahlreichen akademischen und Phase-I-Studien mit dem Ziel eingesetzt, mögliche Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion infolge unterschiedlicher Dosierungen der Interventionen zu beurteilen. Die Cogstate Pediatric Safety Battery wurde für Kinder im Alter ab vier Jahren mit kindgerechten Instruktionen und Stimuli entwickelt und kann sowohl bei gesunden als auch klinischen Populationen während der gesamten Kindheit, Jugend und bis ins Erwachsenenalter eingesetzt werden. Da wiederholte Messungen bei denselben Personen unter verschiedenen Behandlungsbedingungen keine Übungseffekte hervorrufen, sind Vergleiche von Sicherheit und Wirksamkeit der Interventionen zwischen verschiedenen Behandlungsbedingungen möglich (Cogstate Ltd 2023). Die Cogstate Pediatric Safety Battery kann als relevant für pädiatrische Patienten mit HeFH angesehen werden.

### *Operationalisierung*

Die Testbatterie wird elektronisch absolviert und die Ergebnisse automatisch berechnet. Die Dauer beträgt etwa 16 bis 19 Minuten. Es wurden vier Einzeltests verwendet, die wichtige Entwicklungsfunktionen bewerten, und zwar Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, visuelles Lernen und exekutive Funktionen. Diese vier Einzeltests sind:

- Detection Test (DET, psychomotorische Funktion; Reaktionszeit)
- Identification Test (IDN, Aufmerksamkeit; Reaktionszeit)
- One Card Learning Test (OCL, visuelles Lernen; Genauigkeit) und
- Groton Maze Learning Test (GMLT; exekutive Funktionen; Gesamtfehlerzahl)

Der DET ist ein Maß für die psychomotorische Funktion und verwendet ein validiertes, einfaches Reaktionszeitparadigma mit Spielkartenstimuli. Bei diesem Test zeigen alle Spielkarten denselben Joker. Die Testperson wird gebeten, die **Ja**-Taste zu drücken, sobald die

Karte in der Mitte des Bildschirms aufgedeckt wird. Gemessen werden Geschwindigkeit und Genauigkeit jeder Antwort.

Der IDN ist ein Maß für die visuelle Aufmerksamkeit und verwendet ein validiertes Auswahl-Reaktionszeitparadigma mit Spielkartenstimuli. Bei diesem Test sind die Spielkarten alle entweder rote oder schwarze Joker. Die Testperson muss entscheiden, ob die in der Mitte des Bildschirms angezeigte Karte rot oder schwarz ist und drückt die Ja-Taste, wenn die Jokerkarte rot ist und die Nein-Taste, wenn sie schwarz ist. Gemessen werden ebenfalls Geschwindigkeit und die Genauigkeit der einzelnen Antworten.

Der OCL ist ein Maß des visuellen Gedächtnisses und verwendet ein validiertes Paradigma zur Mustertrennung mit Spielkartenstimuli. Bei diesem Test sind die Spielkarten identisch mit denen eines Standardsatzes von 52 Spielkarten (ohne Jokerkarten). Die Testperson wird gefragt, ob die in der Mitte des Bildschirms gezeigte Karte in diesem Test zuvor schon einmal gesehen wurde und antwortet durch Drücken der **Ja**- oder **Nein**-Taste. Gemessen werden ebenfalls Geschwindigkeit und Genauigkeit jeder Antwort.

Der GMLT ist ein Maß der Problemlösung und des logischen Denkens und verwendet ein validiertes Labyrinth-Lernparadigma. Der Testperson wird ein Gitter von  $10 \times 10$  Kästchen auf dem Bildschirm gezeigt. Unter den 100 möglichen Positionen ist ein 28-stufiger Weg versteckt. Jedes Kästchen steht für einen Zug, und das Raster bezieht sich auf die Anordnung der Kästchen (also  $10 \times 10$ ). Die Testperson muss den versteckten Weg finden und dabei vier Regeln beachten: nicht diagonal bewegen, kein Kästchen überspringen, nicht auf dem Weg zurückgehen und nach einem Fehler zur letzten richtigen Stelle zurückkehren. Nach jedem Zug wird nur das zuletzt gewählte Kästchen gezeigt. Das Feedback wird durch akustische und visuelle Hinweise gegeben. Bei einem richtigen Zug erscheint es grünes Häkchen, bei einem falschen ein rotes Kreuz. Insgesamt stehen 20 aufeinander abgestimmte alternative Wege zur Verfügung. Jeder Zug wird als richtig oder falsch registriert (Sanofi 2021a).

Die Veränderungen zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden mittels MW (SD), Median mit Minimum und Maximum dargestellt. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindesten eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basis-medikation erhalten hatten (Sanofi 2022).

### *Validität*

Die Konstruktvalidität und die Sensitivität der Cogstate Battery Tests für kognitive Beeinträchtigungen und Veränderungen wurden in der wissenschaftlichen Literatur sowohl bei Kindern als auch bei Jugendlichen nachgewiesen. Darüber hinaus konnten sich die Tests für den Einsatz in verschiedenen Kultur- und Sprachgruppen als valide zeigen (Cogstate Ltd 2023).

## Nebenwirkungen / Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE)

### *Patientenrelevanz*

Unerwünschte Ereignisse (UE) als Maß für die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirken (BMJ 2023; G-BA 2023; IQWiG 2023).

### *Operationalisierung*

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (CTCAE  $\geq$  Grad 3)
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse:
  - Allgemeine allergische Ereignisse
  - Reaktionen an der Einstichstelle
  - Hypästhesie-Ereignisse
  - Neurokognitive Ereignisse wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen
  - Schwangerschaft
- Tanner-Stadium

Alle UE wurden vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 70 Tage nach der letzten Injektion erfasst. Dies betraf sowohl die 24-wöchige Doppelblind- als auch die anschließende 80-wöchige offene Behandlungsphase. Zusätzlich waren Todesfälle zu berichten, die nach Studienende, d.h., nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten, auftraten.

Zur Kodierung der UE wurde die Version 25.0 des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden Systemorganklasse (*system organ class, SOC*) über den Begriff hoher Ebene (*high level term, HLT*) zum bevorzugten Begriff (*preferred term, PT*).

Die Analyse der vorstehend aufgeführten Sicherheitsendpunkte fand auf Basis der Sicherheitspopulation statt, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. In Ergänzung der kategorialen Inzidenzen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte auch nach SOC, HLT und PT berichtet. Die Auswertung umfasste diejenigen UE, die auf der HLT-Ebene bei  $\geq 5\%$  der Patienten auftraten.

Zusätzlich wurde die physische Entwicklung der Patienten während der Studie anhand des Tanner-Stadiums bewertet. Zu Studienbeginn mussten die 8- bis 9-jährigen Patienten mindestens Tanner-Stadium 1, die 10- bis 17-jährigen mindestens Stadium 2 aufweisen. Die Erfassung des Tanner-Stadiums im Studienverlauf sollte nach Möglichkeit stets zum selben Zeitpunkt und von derselben behandelnden Person erfolgen.

#### *Validität*

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee für pädiatrische Studien (DMC-P) zur Verfügung, das die objektive Erfassung der UE durch die Prüfarzte in regelmäßigen Abständen kontrollierte (Sanofi 2021b). Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war, und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA folgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen gegeben.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

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

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Explorative Subgruppenanalysen waren im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie EFC14643 für die in Tabelle 4-8 dargestellten Faktoren a priori geplant.

Auf eine Post-hoc-Analyse für das Subgruppenmerkmal „Zentrums- und Ländereffekte“ wurde verzichtet, da die Subgruppe „Zentrums- und Ländereffekte“ nicht im SAP der Studie a priori

geplant war und da auf Basis der Studie EFC14643 für Alirocumab im vorliegenden AWG kein Zusatznutzen beansprucht wird.

Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie EFC14643

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Körpergewicht (kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 50</li> <li>• ≥ 50</li> </ul>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 12</li> <li>• ≥ 12</li> </ul>
LDL-C-Status zu Baseline (mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 160</li> <li>• ≥ 160</li> </ul>
LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin Quelle: Sanofi 2021a	

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt LDL-C sind die Subgruppenanalysen im klinischen Studienbericht (*clinical study report*, CSR) enthalten (Sanofi 2022). Für die übrigen patientenrelevanten Endpunkte erfolgten keine Subgruppenanalysen.

Die Veränderungen des LDL-C-Wertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden, wie bei der Hauptanalyse, mittels MMRM dargestellt. Es wurden Interaktionsterme zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung, Zeitpunkt sowie Behandlung und Zeitpunkt, ferner ein Subgruppenfaktor-Term ergänzt. Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer Interaktion ( $p < 0,025$ ) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat beschrieben.

Die Subgruppenanalysen des LDL-C-Wertes basierten auf den Daten der ITT-Population.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EFC14643	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studienbeginn:</u> 31.05.2018 <u>Datenbankschluss:</u> 31.08.2022 <u>Studienende:</u> 05.08.2022	<b>Kohorte Q2W:</b> Alirocumab s.c. q2w + LMT oder Placebo s.c. q2w + LMT <u>für KG &lt; 50 kg:</u> Anfangsdosis von Alirocumab: 40 mg bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 75 mg möglich <u>für KG ≥ 50 kg:</u> Anfangsdosis von Alirocumab: 75 mg bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 150 mg möglich <b>Kohorte Q4W:</b> Alirocumab s.c. + LMT oder Placebo s.c. + LMT <u>für KG &lt; 50 kg:</u> Anfangsdosis von Alirocumab: 150 mg q4w bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 75 mg (q2w) möglich <u>für KG ≥ 50 kg:</u> Anfangsdosis von Alirocumab: 300 mg q4w bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 150 mg (q2w) möglich <u>Placebo:</u> Bis Woche 12: Placebo s.c. q4w + LMT Nach Woche 12: Placebo s.c. q2W + LMT
KG: Körpergewicht; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); s.c.: subkutan Quelle: Sanofi 2021a					

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

Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 16. Oktober 2023.

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

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
EFC14643	Ausschlussgrund 3 (Vergleichstherapie) (siehe Tabelle 4-2)
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )	

Bei der Studie EFC14643 handelt es sich um eine, multizentrische, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie. Aufgrund der nicht zutreffenden Vergleichstherapie kann die Studie EFC14643 als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet werden. Jedoch sind die Ergebnisse der Studie EFC14643 Grundlage für den Zulassungsantrag bei der EMA für die Erweiterung des AWG von Alirocumab bei HeFH und stellen damit den medizinischen Nutzen von Alirocumab im AWG dar. Daraus resultierend wird die Studie EFC14643 im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt.

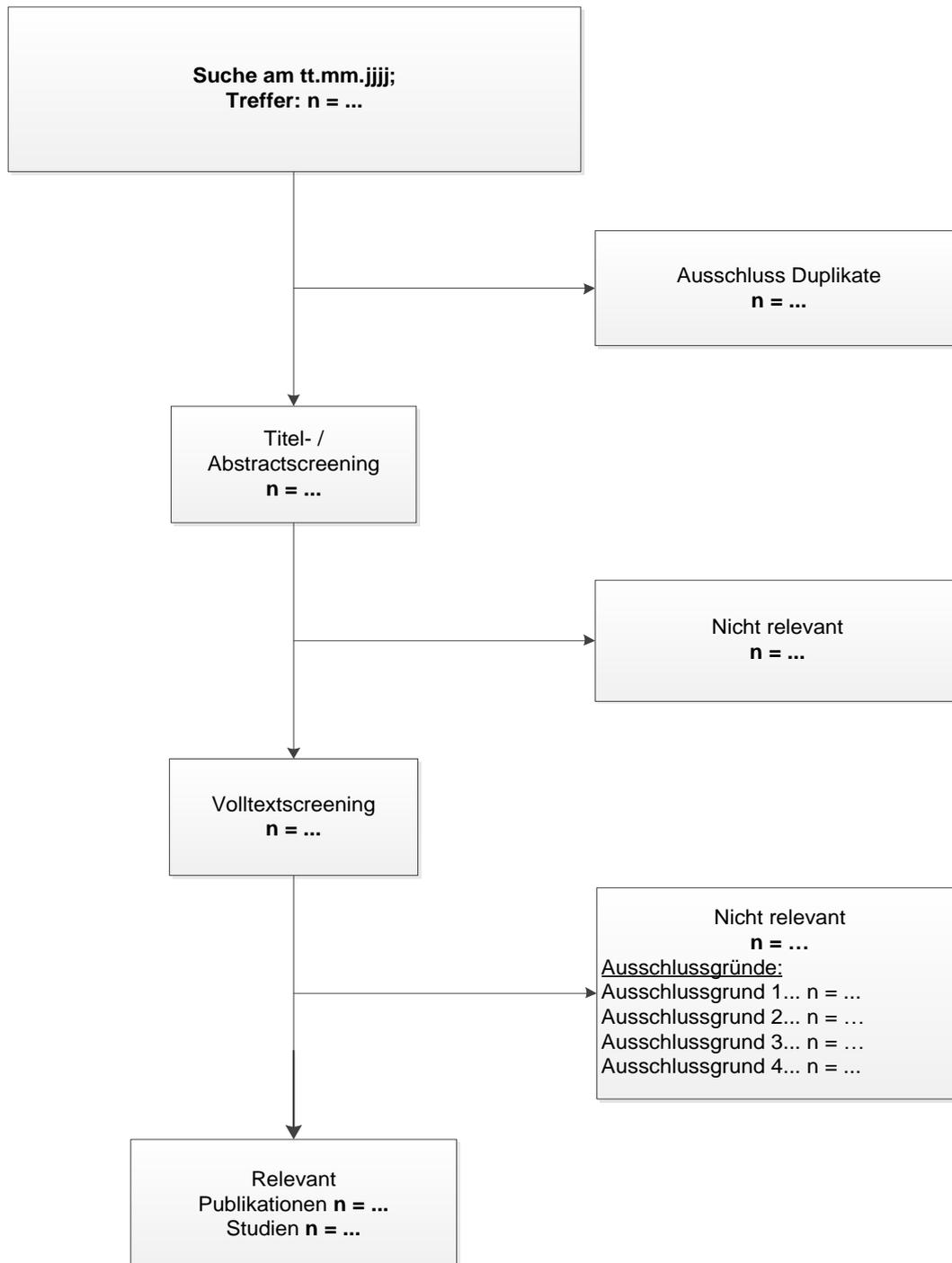
#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*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.



Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen im AWG mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 10. Oktober 2023 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alirocumab im vorliegenden AWG ergab 44 Treffer, darunter 5 Duplikate. Von den verbliebenen 39 Treffern wurden 37 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Die beiden restlichen Treffer wurden im Volltextscreening anhand der Ausschlussgründe A1 und A3 begründet ausgeschlossen. Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-1 aufgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A (4-A1).

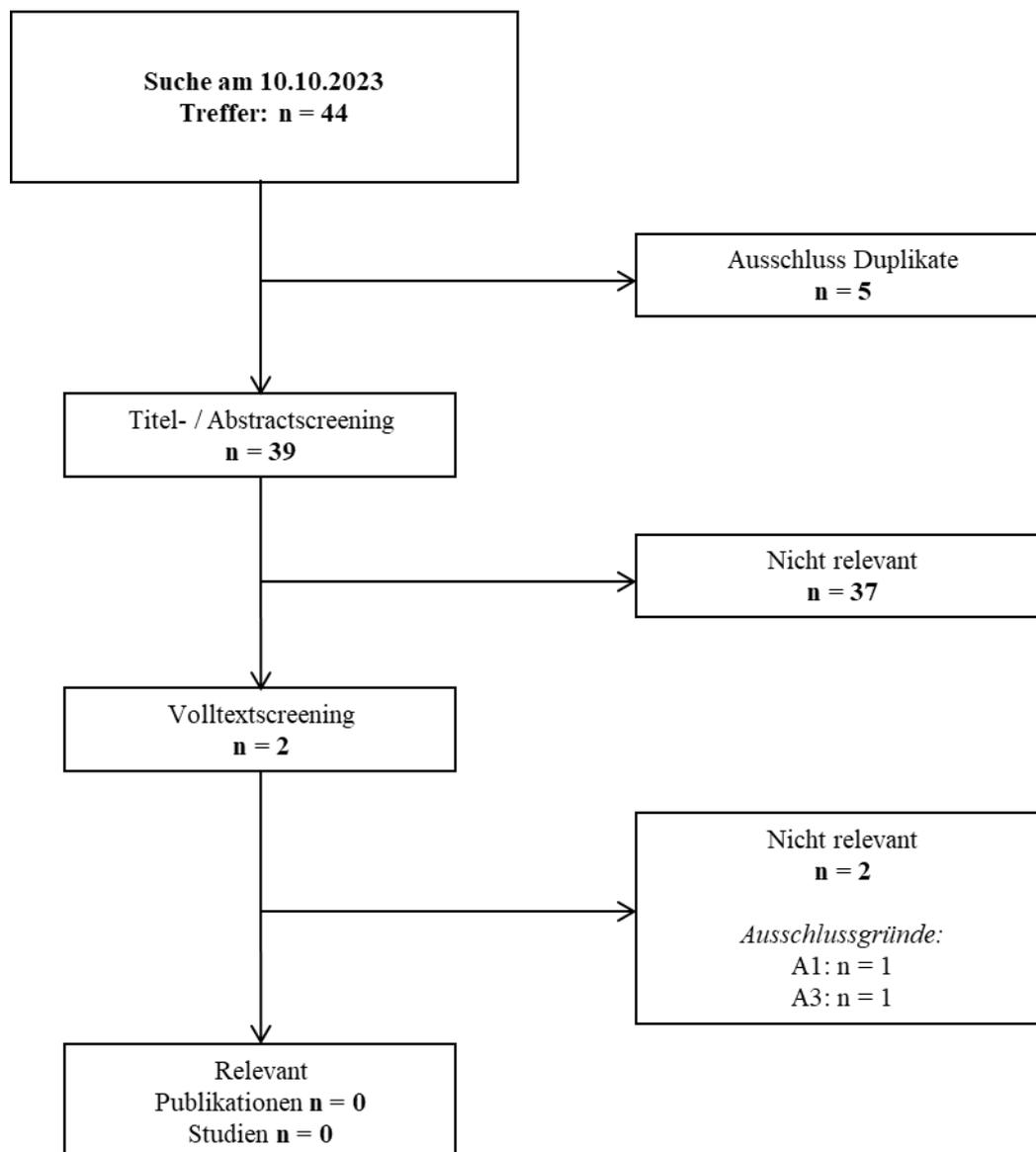


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich gegen die ZVT</b>				
Nicht zutreffend. Es wurde in der systematischen Recherche keine relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/n der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )				

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

Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 16. Oktober 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Es wurde in der systematischen Recherche keine relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, daher wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )				

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

Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 16. Oktober 2023. Es konnten keine relevanten Nutzenbewertungsverfahren zu Alirocumab im vorliegenden AWG auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

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

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
EFC14643	ja	ja	nein	ja (Sanofi 2022)	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2023) EU-CTR (EU-CTR 2023) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023)	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)</p>						

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

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

---

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

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.						
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EFC14643	Randomisiert, multizentrisch, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel, Phase III	Kinder und Jugendliche im Alter zwischen > 8 und ≤ 17 Jahren, mit diagnostizierter HeFH mit maximal tolerabler stabiler Tagesdosis einer Statintherapie ± anderer LMT oder einer stabilen Dosis von nicht-Statin-LMT bei Statin-unverträglichkeit	<u>Kohorte Q2W (n=74):</u> Alirocumab (n=49) Placebo (n= 25) <u>Kohorte Q4W (n=79):</u> Alirocumab (n=52) Placebo (n= 27)	<u>nach Bedarf eine Run-in Phase:</u> bis zu 4 Wochen (+ 2 Tage) <u>Screening-Phase:</u> bis zu 2 Wochen (+ 5 Tage) <u>Behandlungsphase:</u> 24 Wochen <u>OLE:</u> 80 Wochen	43 Zentren in 24 Ländern Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Libanon, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Polen, Russland, Schweden, Slowenien, Spanien, Südafrika, Taiwan, Türkei <u>Studienbeginn:</u> 31.08.2018 <u>Studienende:</u> 05.08.2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> Prozentuale Veränderungen des LDL-C-Wertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Prozentuale Veränderung des Apo B-, non-HDL-C-, Lp (a)- Gesamt-C-, Nüchtern TG-, ApoA-1-Wertes zu Woche 12 und Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Anteil der Patienten, die einen LDL-C-Wert unter 130 mg/dl bzw. 110 mg/dl in Woche 12 bzw. Woche 24 aufweisen</li> </ul>
<p>Apo: Apolipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; Lp: Lipoprotein; OLE: Offene Behandlungsphase (<i>Open-label Extension</i>); q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); TG: Triglyzeride; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)</p> <p>Quelle: Sanofi 2022</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alirocumab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
EFC14643	<p><b>Alirocumab:</b> <u>Kohorte Q2W:</u> Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>für KG &lt; 50 kg: Anfangsdosis von Alirocumab: 40 mg bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 75 mg möglich, q2w</li> <li>für KG ≥ 50 kg: Anfangsdosis von Alirocumab: 75 mg bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 150 mg möglich, q2w</li> </ul> <p><u>Kohorte Q4W:</u> Alirocumab s.c. Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>für KG &lt; 50 kg: Anfangsdosis von Alirocumab: 150 mg q4w bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 75 mg (q2w) möglich</li> <li>für KG ≥ 50 kg: Anfangsdosis von Alirocumab: 300 mg q4w bzw. nach Woche 12 Dosisanpassung auf 150 mg (q2w) möglich</li> </ul> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>LMT mit folgenden Wirkstoffen:</b> Statine, Cholesterinresorptionshemmern (Ezetimib) Gallensäure-Sequestrieremittel (z.B. Colestyramine, Colestipol, Colesevelam) Nikotinsäure und Derivate Fenofibrat Omega-3 Fettsäure (≥ 1000 mg täglich)</p>	<p><b>Placebo:</b> <u>Kohorte Q2W:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>für KG &lt; 50 kg: 0,5 ml Placebo</li> <li>für KG ≥ 50 kg: 1,0 ml Placebo</li> </ul> <p><u>Kohorte Q4W:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>für KG &lt; 50 kg: 0,5 ml Placebo</li> <li>für KG ≥ 50 kg: 1,0 ml Placebo</li> </ul> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>LMT mit folgenden Wirkstoffen:</b> Statine, Cholesterinresorptionshemmern (Ezetimib) Gallensäure-Sequestrieremittel (z.B. Colestyramine, Colestipol, Colesevelam) Nikotinsäure Fenofibrat Omega-3 Fettsäure (≥ 1000 mg täglich)</p>	<p>Alirocumab wird s.c. alle 2 Wochen (Kohorte Q2W) bzw. alle 4 Wochen (Kohorte Q4W) bis Woche 12 verabreicht. Basierend auf den LDL-C-Wert ≥ 110 mg/dl in Woche 8 erfolgt eine Dosisanpassung zu Woche 12. Die Studienmedikation wird für weitere 12 Wochen, unabhängig vom Dossierungsschema alle 2 Wochen verabreicht. Placebo wird s.c. alle 2 Wochen (Kohorte Q2W) bzw. alle 4 Wochen (Kohorte Q4W) bis Woche 12 verabreicht. Unabhängig vom Dossierungsschema wird Placebo alle 2 Wochen verabreicht. Die Tagesdosis der Statine, darf die empfohlenen Höchstdosis für pädiatrische Patienten entsprechend der nationalen Fachinformation nicht übersteigen. Run-in-Phase: Patienten, die in die Teilnahme an der Studie einwilligen, aber noch nicht seit mindestens 4 Wochen stabile LMTs erhalten haben, erhalten bis zu 4 Wochen eine stabile Dosis an LMT.</p> <p>OLE: Hoch- bzw. Runtertitration auf die Anfangsdosis bzw. die Dosis bei Dosisanpassung</p>

KG: Körpergewicht; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; OLE: Offene Behandlungsphase (*Open-label Extension*); q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); s.c.: subkutan  
Quelle: Sanofi 2022

In der Studie EFC14643 wurde Alirocumab mit Placebo verglichen. Alle Patienten erhielten eine LMT als Hintergrundtherapie, welche gemäß der nationalen Fachinformation die höchste Tagesdosis der Wirkstoffe nicht übersteigen durfte. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im Vergleichsarm zusätzlich zur LMT ein mit Alirocumab im Aussehen identisches Placebo. Alirocumab wird subkutan alle zwei Wochen (Kohorte Q2W) bzw. alle vier Wochen (Kohorte Q4W) bis Woche 12 verabreicht. Basierend auf den LDL-C-Wert in Woche 8 erfolgte bei einem LDL-C-Wert  $\geq 110$  mg/dl eine Dosisanpassung zu Woche 12. Die Patienten des Vergleichsarmes erhielten subkutan alle zwei Wochen (Kohorte Q2W) bzw. alle vier Wochen (Kohorte Q4W) bis Woche 12 Placebo. Ab Woche 12 erhielten alle Patienten alle zwei Wochen unabhängig vom Dossierungsschema Placebo bzw. Alirocumab.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Kategorie	Alirocumab		Placebo	
	Kohorte Q2W N=49	Kohorte Q4W N=52	Kohorte Q2W N=25	Kohorte Q4W N=27
Alter (Jahre)				
MW (SD)	12,5 (2,7)	13,1 (3,0)	13,2 (2,4)	12,8 (3,0)
Median	12,0	13,5	14,0	13,0
Min : Max	8,0 : 17,0	8,0 : 17,0	8,0: 17,0	8,0 : 17,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)				
< 12	19 (38,8)	20 (38,5)	6 (24,0)	10 (37,0)
$\geq 12$	30 (61,2)	32 (61,5)	19 (76,0)	17 (63,0)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	30 (61,2)	34 (65,4)	8 (32,0)	15 (55,6)
Weiblich	19 (38,8)	18 (34,6)	17 (68,0)	12 (44,4)
Abstammung, n (%)				
Weiß	42 (85,7)	38 (73,1)	23 (92,0)	22 (81,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (2,0)	1 (1,9)	0	1 (3,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch/weiß	3 (6,1)	0	1 (4,0)	0
Asiatisch	1 (2,0)	0	1 (4,0)	0
Hawaiianisch oder anderer pazifischer Insel entstammend	1 (2,0)	0	0	0
Hawaiianisch oder anderer pazifischer Insel entstammend/weiß	1 (2,0)	0	0	0
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	12 (23,1)	0	4 (14,8)
Nicht berichtet	0	1 (1,9)	0	0
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (4,1)	18 (34,6)	2 (8,0)	6 (22,2)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	46 (93,9)	34 (65,4)	23 (92,0)	21 (77,8)
Nicht berichtet	1 (2,0)	0	0	0
Körpergröße (cm)				

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

MW (SD)	156,2 (16,5)	155,6 (16,5)	156,6 (14,0)	154,2 (13,0)
Median	158,0	155,5	158,0	158,5
Min : Max	125,0 : 191,0	126,0 : 187,0	125,0 : 181,0	132,0 : 179,0
Körpergewicht (kg)				
MW (SD)	53,9 (22,2)	54,7 (20,2)	50,4 (15,1)	50,9 (14,0)
Median	49,0	51,5	49,0	52,0
Min : Max	26,0 : 126,0	26,0 : 133,0	25,0 : 93,0	25,0 : 76,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
MW (SD)	21,3 (5,7)	22,0 (5,1)	20,3 (4,2)	21,0 (4,0)
Median	20,1	21,6	19,2	20,1
Min : Max	15,0 : 45,0	14,0 : 45,0	15,0 : 32,0	14,0 : 29,0
BMI-Perzentile (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)				
< P5: Untergewicht	3 (6,1)	1 (1,9)	3 (12,0)	0
≥ P5 und < P85: gesundes Körpergewicht	26 (53,1)	25 (48,1)	15 (60,0)	16 (59,3)
≥ P85 und < P95: Übergewicht	10 (20,4)	17 (32,7)	2 (8,0)	5 (18,5)
≥ P95: Adipositas	10 (20,4)	9 (17,3)	5 (20,0)	6 (22,2)
Vorherige Teilnahme an Studie DFI14223, n (%) <sup>a</sup>				
ja	19 (38,8)	2 (3,8)	10 (40,0)	1 (3,7)
nein	30 (61,2)	50 (96,2)	15 (60,0)	26 (96,3)
Raucherstatus, n (%)				
Nie-Raucher/in	49 (100)	51 (98,1)	25 (100)	26 (96,3)
Ehemalige/r Raucher/in	0	0	0	0
Aktive/r Raucher/in	0	1 (1,9)	0	1 (3,7)
Alkoholsucht (Häufigkeit alkoholischer Getränke während der letzten 12 Monate), n (%)				
Nie	49 (100)	47 (90,4)	25 (100)	23 (85,2)
Gelegentlich	0	1 (1,9)	0	4 (14,8)
Mindestens Monatlich	0	2 (3,8)	0	0
Mindestens Wöchentlich	0	2 (3,8)	0	0
Täglich	0	0	0	0
Getränke pro Tag, wenn zutreffend, n (%)				
n	0	5	0	4
1 oder 2	0	2 (40,0)	0	3 (75,0)
Mehr als	0	3 (60,0)	0	1 (25,0)
<sup>a</sup> laut eCRF-Daten				
BMI: Body Mass Index; eCRF: elektronisches Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; LMT: Lipid-modifizierende Therapie; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )				
Quelle: Sanofi 2022				

Tabelle 4-18: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation in der Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Kategorie	Alirocumab		Placebo	
	Kohorte Q2W N=49	Kohorte Q4W N=52	Kohorte Q2W N=25	Kohorte Q4W N=27
Diagnose der HeFH nach den klinischen Simon-Broome-Kriterien, n(%)				
n	29	22	14	11
Gesichert	23 (79,3)	18 (81,8)	13 (92,9)	11 (100)
Möglicherweise	6 (20,7)	4 (18,2)	1 (7,1)	0
HeFH-Diagnose anhand Genotypisierung, n (%)	43 (87,8)	50 (96,2)	19 (76,0)	26 (96,3)
Ja <sup>d</sup>	41 (95,3)	43 (86,0)	18 (94,7)	25 (96,2)
Vor Screening	7 (16,3)	9 (18,0)	6 (31,6)	4 (15,4)
Zu Baseline (zentralisierte Genotypisierung)	6 (12,2)	2 (3,8)	6 (24,0)	1 (3,7)
Nein				
Zeit bis zur Diagnose (Jahre) <sup>b</sup>				
MW (SD)	4,21 (3,11)	2,45 (2,66)	4,35 (3,76)	3,71 (3,80)
Median	4,56	1,64	4,03	2,52
Min : Max	-0,0 : 12,0	0,0 : 10,8	0,0 : 13,7	0,0 : 13,1
Kardiovaskuläre Anamnese und Risikofaktoren, n(%)	48 (98,0)	51 (98,1)	25 (100)	26 (96,3)
Allergianamnese des Patienten, n(%)	14 (28,6)	15 (28,8)	7 (28,0)	6 (22,2)
Allergianamnese der Familienmitglieder, n(%)	11 (22,4)	8 (5,4)	7 (28,0)	3 (11,1)
Statin-Unverträglichkeit, n (%)				
Ja	2 (4,1)	5 (9,6)	1 (4,0)	3 (11,1)
Falls ja, Gründe <sup>a</sup>				
n	2	5	1	3
Tägliche Dosis nicht erhalten/toleriert	2 (100)	2 (40,0)	0	0
Einnahme ≥ 2 Statine (niedrigste Startdosis / jegliche Dosis)	0	3 (60,0)	1 (100)	3 (100)
Nein	47 (95,9)	47 (90,4)	24 (96,0)	24 (88,9)
Wenn nein, Behandlung mit maximal tolerabler Dosis (UE bei höherer Dosis)				
n	47	47	24	24
Ja	6 (12,8)	17 (36,2)	1 (4,2)	5 (20,8)
Nein	41 (87,2)	30 (63,8)	23 (95,8)	19 (79,2)
Wenn ja, UE bei höherer Dosis <sup>a</sup>				
n	6	17	1	5
Skelettmuskel-bezogene Ereignisse	3 (50,0)	5 (29,4)	1 (100)	2 (40,0)
Abnormalitäten im Leberfunktionstest	0	2 (11,8)	0	0

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

Kategorie	Alirocumab		Placebo	
	Kohorte Q2W N=49	Kohorte Q4W N=52	Kohorte Q2W N=25	Kohorte Q4W N=27
Ko-Morbiditäten	0	1 (5,9)	0	0
Sonstiges	3 (50,0)	11 (64,7)	0	3 (60,0)
Wenn nein, Höherdosierung nicht möglich aufgrund				
n	41	30	23	19
Regionale Praxis oder lokale Leitlinie	40 (97,6)	29 (96,7)	22 (95,7)	18 (94,7)
Andere	1 (2,4)	1 (3,3)	1 (4,3)	0
Nicht beschrieben	0	0	0	1 (5,3)
Andere, aber unzureichende Maßnahmen zur LDL-C- Senkung bei Patienten von 8 bis < 10 Jahren, n (%)				
n	9	8	2	7
Ja	9 (100)	8 (100)	2 (100)	7 (100)
Nein	0	0	0	0
Bisherige LMT, n(%)				
Statin	49 (100)	48 (92,3)	24 (96,0)	24 (88,9)
Atorvastatin	31 (63,3)	31 (59,6)	16 (64,0)	17 (63,0)
Rosuvastatin	10 (20,4)	11 (21,2)	4 (16,0)	5 (18,5)
Simvastatin	1 (2,0)	2 (3,8)	1 (4,0)	1 (3,7)
Pravastatin	6 (12,2)	4 (7,7)	3 (12,0)	1 (3,7)
Pitavastatin	1 (2,0)	-	0	-
Fibrate	1 (2,0)	-	0	-
Gallensäure- Sequestrieremittel	-	0	-	1 (3,7)
Cholesterinabsorptions- hemmer	2 (4,1)	12 (23,1)	1 (4,0)	2 (7,4)
Nicotinsäure und Derivate	-	0	-	1 (3,7)
Omega-3-Fettsäuren ≥ 1,000 mg/Tag	3 (6,1)	3 (5,8)	0	2 (7,4)
LDL-C-Werte zu Baseline, mg/dl				
MW (SD)	169,69 (46,74)	176,79 (53,93)	175,29 (50,23)	176,57 (49,01)
Median	154,44	167,57	169,88	171,04
Q1 : Q3	138,00 : 200,00	149,40 : 202,12	139,77 : 194,00	139,38 : 207,00
Min : Max	103,9 : 332,4	86,9 : 326,3	101,5 : 289,6	78,8 : 256,8
Apo B, mg/dl				
MW (SD)	115,7 (24,5)	119,7 (29,3)	115,2 (25,8)	118,4 (31,2)
Median	110,5	114,5	114,0	111,0
Q1 : Q3	100,0 : 129,5	102,5 : 138,5	98,0 : 128,0	94,0 : 139,0
Min : Max	73 : 186	68 : 195	68 : 168	64 : 185
Non HDL-C, mg/dl				
MW (SD)	186,75 (48,29)	197,16 (55,14)	191,61 (50,64)	195,37 (53,98)
Median	171,37	192,46	182,00	191,10
Q1 : Q3	158,99 : 225,15	157,64 : 225,15	156,29 : 229,00	152,42 : 234,43
Min : Max	110,6 : 350,1	97,9 : 340,0	114,0 : 303,7	89,0 : 290,1
Total-C, mg/dl				

Kategorie	Alirocumab		Placebo	
	Kohorte Q2W N=49	Kohorte Q4W N=52	Kohorte Q2W N=25	Kohorte Q4W N=27
MW (SD) Median Q1 : Q3 Min : Max	234,69 (49,65) 218,53 202,00 : 275,29 157,9 : 385,3	246,98 (57,66) 244,98 205,98 : 267,18 146,7 : 395,0	242,88 (59,06) 236,29 215,83 : 284,94 144,0 : 397,3	249,74 (53,49) 239,77 225,48 : 279,92 127,8 : 341,3
Lp(a), mg/dl n MW (SD) Median Q1 : Q3 Min : Max	47 32,7 (41,8) 13,2 2,0 : 44,1 2 : 188	- 29,7 (38,5) 12,7 5,6 : 35,0 2 : 153	- 42,9 (44,3) 22,0 6,3 : 69,4 2 : 136	- 29,8 (32,5) 17,8 5,5 : 43,4 2 : 150
HDL-C, mg/dl MW (SD) Median Q1 : Q3 Min : Max	48,24 (10,61) 47,10 40,00 : 53,67 32,0 : 79,5	49,62 (11,06) 48,46 42,47 : 55,98 31,7 : 84,9	51,16 (13,07) 48,00 42,86 : 57,00 29,0 : 84,9	54,74 (14,20) 52,90 45,17 : 61,00 30,1 : 87,6
Nüchtern-TG, mg/dl MW (SD) Median Q1 : Q3 Min : Max	75,74 (35,66) 65,00 54,00 : 89,38 29,2 : 198,2	101,27 (60,22) 91,00 72,57 : 110,62 27,4 : 413,3	79,01 (47,60) 68,14 51,33 : 85,84 40,7 : 262,8	92,53 (48,30) 82,00 53,98 : 125,66 31,0 : 238,1
Apo A-1, mg/dl N MW (SD) Median Q1 : Q3 Min : Max	48 133,5 (22,4) 130,5 120,0 : 142,0 97 : 203	- 131,0 (24,4) 129,0 116,5 : 146,0 82 : 196	- 138,2 (27,1) 134,0 127,0 : 154,0 89 : 208	- 138,6 (25,0) 140,0 120,0 : 152,0 93 : 179
Apo B/Apo A-1 (Verhältnis) n MW (SD) Median Q1 : Q3 Min : Max	48 0,885 (0,236) 0,855 0,740 : 0,970 0,53 : 1,77	- 0,934 (0,253) 0,895 0,730 : 1,060 0,58 : 1,59	- 0,849 (0,187) 0,850 0,730 : 0,960 0,47 : 1,17	- 0,877 (0,282) 0,800 0,690 : 1,090 0,53 : 1,76
<p><sup>a</sup> Ein Patient kann in mehreren Kategorien berücksichtigt werden  <sup>b</sup> Zeit bis zur Diagnose (Jahre) entspricht dem Datum der unterschriebenen Einwilligungserklärung  Apo: Apolipoprotein; FAS: Full Analysis Set; HDL: High-density lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin;  HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; Lp: Lipoprotein; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; Max: Maximum; Min: Minimum;  MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung;  SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); TG: Triglyzeride; Total-C: Gesamtcholesterin;  UE: unerwünschte Ereignisse  Quelle: Sanofi 2022</p>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

*Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **Studie EFC14643**

Bei der Studie EFC14643 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie an Kindern und Jugendlichen zwischen acht und 17 Jahren mit diagnostizierter HeFH. Es wurden jeweils circa 75 Patienten zuerst in die Kohorte Q2W und anschließend in die Kohorte Q4W in einem 1:1 Zuteilungsverhältnis randomisiert. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten 2:1 zwischen dem Alirocumab- und dem Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach früherer Teilnahme an der DFI14223-Studie (ja oder nein) und dem Ausgangs-Körpergewicht (< 50 oder  $\geq$  50 kg) für die Kohorte Q2W. Die Patienten der Kohorte Q4W wurden nach Ausgangs-Körpergewicht (< 50 oder  $\geq$  50 kg) stratifiziert (Sanofi 2021a).

Die Studie besteht aus einer Einführungsphase (Run-in-Phase) (je nach Bedarf), einer Screening-Phase, einer doppelblinden Behandlungsphase und einer OLE. Die Run-in-Phase beträgt bis zu vier Wochen (+ zwei Tage). Daran schließt sich eine Screening-Phase von bis zu zwei Wochen (+ fünf Tage) an. Die doppelblinde Behandlungsphase beträgt 24 Wochen. Während dieser Phase wird eine explorative Teilstudie mit 39 Patienten zur flussvermittelten Dilatation, die die Endothelfunktion in der Arteria brachialis untersucht, durchgeführt. Nach der Behandlungsphase schließt sich eine 80-wöchige OLE an (Tabelle 4-14) (Sanofi 2021a).

Die Studienmedikation wird subkutan alle zwei Wochen (für die Kohorte Q2W) bzw. alle vier Wochen (für die Kohorte Q4W) bis Woche 12 verabreicht. Basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche acht kann eine Dosisanpassung zu Woche 12 vorgenommen werden. Die Studienmedikation wird für weitere 12 Wochen, unabhängig vom Dossierungsschema, alle zwei Wochen verabreicht. Alle Patienten erhalten zusätzlich zu Alirocumab bzw. Placebo eine LMT. Patienten mit einem Körpergewicht von unter 50 kg wird Alirocumab mit einer Anfangsdosis von 40 mg alle zwei Wochen (Kohorte Q2W) verabreicht. Weist der Patient einen höheren LDL-C-Wert als 110 mg/dl in Woche acht auf, erfolgt zu Woche 12 eine Dosisanpassung auf 75 mg. Patienten mit einem Körpergewicht von über 50 kg werden eine Anfangsdosis von 75 mg verabreicht. Erfolgt eine Überschreitung des LDL-C-Wertes zu Woche acht, wird eine Dosisanpassung nach 12 Wochen auf 150 mg vorgenommen. Patienten, die der Kohorte Q4W zugeteilt wurden und ein Körpergewicht von unter 50 kg aufweisen, werden mit einer Anfangsdosis von 150 mg bzw. bei einem Körpergewicht von mehr als 50 kg mit einer Anfangsdosis von 350 mg für 12 Wochen behandelt. Nach 12 Wochen erhalten die

Patienten, abhängig vom LDL-C-Wert in Woche acht eine Dosisanpassung auf 75 mg (KG < 50 kg) bzw. 150 mg (KG ≥ 50 kg) (Tabelle 4-16) (Sanofi 2021a).

Es konnten insgesamt 153 Patienten in die Studie randomisiert werden. Von denen waren die demografischen Merkmale bei Studienbeginn in der Kohorte Q2W und Q4W im Allgemeinen ähnlich, mit Ausnahme des Geschlechts und der vorherigen Teilnahme an der DFI14223-Studie (Tabelle 4-17). In der Kohorte Q4W (49 (62,0 %)) befanden sich im Vergleich zur Kohorte Q2W (38 (51,4 %)) mehr männliche Patienten. Insgesamt wurden 43,1 % männliche und 56,9 % weibliche Patienten in die Studie randomisiert. Es wurden mehr Patienten, welche an der vorherigen Dosisfindungsstudie DFI14223-Studie teilgenommen hatten, in die Kohorte Q2W als in die Kohorte Q4W aufgenommen. Dies ist auf die Reihenfolge der Rekrutierung zurückzuführen, da zuerst die Patienten in die Kohorte Q2W zugeteilt wurden. Von den 32 Teilnehmern der DFI14223-Studie wurden 29 (39,2 % aller in die Kohorte Q2W eingeschlossenen Patienten) in die Kohorte Q2W und drei (3,8 % aller in die Kohorte Q4W eingeschlossenen Patienten) in die Kohorte Q4W zugeordnet. Das Durchschnittsalter der randomisierten Patienten betrug 12,9 Jahre. Die meisten Patienten (64,1 %) waren bei Studienbeginn ≥ 12 Jahre alt. Die Patienten, welche dem Alirocumab-Arm (Kohorte Q2W: 53,9 kg bzw. Kohorte Q4W: 54,7 kg) zugeordnet wurden, wiesen ein höheres Körpergewicht als der Placebo-Arm (Kohorte Q2W: 50,4 kg bzw. Kohorte Q4W: 50,9 kg) auf. Der mittlere BMI der randomisierten Patienten betrug 21,3 kg/m<sup>2</sup> und war über beide Kohorten gleich verteilt. In der Kohorte Q2W (69 (93,2 %)) waren die meisten Patienten nicht hispanisch oder lateinamerikanisch. Im Vergleich dazu waren in der Kohorte Q4W nur 55 (69,2 %) der Patienten dieser Bevölkerungsgruppen zugehörig. Insgesamt besaßen 81,7 % der Patienten eine weiße Abstammung. Diese Verteilung war über beide Kohorten ähnlich. In die Kohorte Q4W wurden mehr Patienten randomisiert, die angaben, aktive Raucher zu sein (2,6 %) und mindestens ein alkoholisches Getränk pro Tag zutrinken (11,4 %). Im Vergleich dazu trank niemand Alkohol und rauchte keiner der Patienten in der Kohorte Q2W (Sanofi 2022).

Die demografischen Merkmale waren bei Studienbeginn in der Kohorte Q2W zwischen den Interventionsgruppen ausgeglichen. Einzig das Geschlecht war zwischen den Armen unterschiedlich. In dem Alirocumab-Arm befanden sich mehr männliche Patienten als in dem Placebo-Arm (61,2 % bzw. 32,0 %). Das Durchschnittsalter betrug 12,8 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war ≥ 12 Jahre alt. Es befanden sich 30 bzw. 19 Patienten im Interventionsarm bzw. im Vergleichsarm, welche älter als 12 Jahre alt waren. Das mittlere Körpergewicht bei Studienbeginn betrug 52,7 kg (53,9 kg und 50,4 kg in dem Alirocumab- bzw. Placebo-Arm), und etwa die Hälfte der Patienten in jedem Arm (25 (51,0 %) bzw. 13 (52,0 %)) hatte ein Körpergewicht < 50 kg. Der mittlere BMI betrug 21,0 kg/m<sup>2</sup>. Es waren insgesamt 12 (16,2 %) Patienten übergewichtig (BMI-Perzentile ≥ 85 bis < 95) und 15 (20,3 %) Patienten waren adipös (BMI-Perzentile ≥ 95). Herauszustellen für die Kohorte Q2W ist, dass mehr Patienten im Interventionsarm übergewichtig (20,4 %) oder adipös (20,4 %) waren als Patienten, die Placebo erhielten. Im Placebo-Arm waren nur 8,0 % Patienten übergewichtig und 20,0 % Patienten adipös. In die Kohorte Q2W wurde kein Patient randomisiert, welcher rauchte oder Alkohol konsumierten (Tabelle 4-17) (Sanofi 2022).

In die Kohorte Q4W konnten, ähnlich wie in der Kohorte Q2W, keine Unterschiede im Hinblick auf die demografischen Merkmale festgestellt werden. Das Durchschnittsalter betrug 13,0 Jahre. Insgesamt waren 32 (61,5 %) Patienten, welche Alirocumab erhielten, und 17 (63,0 %) Patienten, welche Placebo erhielten,  $\geq 12$  Jahre alt. Mehr als die Hälfte der Patienten war männlich. Es wurden 34 (65,4 %) bzw. 15 (55,6 %) männliche Patienten in den Alirocumab- bzw. Placebo-Arm eingeschlossen. Das durchschnittliche Körpergewicht bei Studienbeginn betrug im Interventionsarm 54,7 kg und 50,9 kg im Vergleichsarm. Es hatten mehr randomisierte Patienten ein Körpergewicht  $\geq 50$  kg, wobei die Verteilung in beiden Behandlungsgruppen (Alirocumab-Arm: 32 (61,5 %) und Placebo-Arm: 17 (63,0 %)) ähnlich war. Der mittlere BMI betrug 21,6 kg/m<sup>2</sup>. Davon waren 22 (27,8 %) Patienten übergewichtig (BMI Perzentile  $\geq 85$  bis  $< 95$ ) und 15 (19,0%) adipös (BMI-Perzentile  $\geq 95$ ). In Anlehnung an die demografischen Merkmale der Kohorte Q2W, wurden auch in der Kohorte Q4W mehr übergewichtige Patienten im Alirocumab- als im Placebo-Arm (32,7 % vs. 18,5 %) eingeschlossen. Über beide Gruppen hinweg wurden gleich viele Patienten eingeschlossen, die angaben, regelmäßig alkoholische Getränke zu konsumieren und zu rauchen (Tabelle 4-17) (Sanofi 2022).

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde die Diagnose HeFH entweder durch klinische Simon-Broome Kriterien oder durch Genotypisierung bestätigt. Die mittlere Zeitspanne zwischen der Diagnose von HeFH und dem Eintritt in die Studie betrug für die Kohorte Q2W 4,13 Jahre und für die Patienten der Kohorte Q4W 2,11 Jahre. Zu Beginn der Studie erhielten 73 (98,6 %) der Patienten der Kohorte Q2W und 72 (91,1 %) der Kohorte Q4W als LMT ein Statin. Die Mehrheit der Patienten wurde mit der maximal verträglichen Tagesdosis eines Statins behandelt (71 (95,9 %) in der Kohorte Q2W und 71 (89,9 %) in der Kohorte Q4W). Die übrigen Patienten (drei (4,1 %) der Kohorte Q2W und acht (10,1 %) der Kohorte Q4W) wiesen eine Statin-Unverträglichkeit gemäß der Definition im Protokoll auf. Es wurden mehr Patienten mit einer Statinunverträglichkeit über beide Kohorten hinweg in den Placebo-Arm randomisiert. Von den Patienten, die mit Statin behandelt wurden, erhielten sieben (9,9 %) Patienten in der Kohorte Q2W und 22 (31,0 %) Patienten in der Kohorte Q4W nicht die maximal tolerable Dosis des Statins, da sie bei einer höheren Dosierung Nebenwirkungen aufwiesen. Am häufigsten traten bei einer Statin-Intensivierung Skelettmuskel-bezogene Ereignisse auf. Dies war zwischen den Behandlungsarmen gleich verteilt. Bei den übrigen Patienten, 64 bzw. 49 Patienten in der Kohorte Q2W bzw. Q4W, wurde eine Statin-Intensivierung nicht durchgeführt. Dabei wurde eine Erhöhung der Statindosis bei 62 (96,9%) Patienten der Kohorte Q2W bzw. 47 Patienten (95,9 %) der Kohorte Q4W aufgrund der regionalen Praxis oder den nationalen Leitlinien nicht durchgeführt. Bei Studienbeginn erhielten in der Kohorte Q2W 98,6 % der Patienten (100 % der Patienten in dem Alirocumab-Arm und 96,0 % in dem Placebo-Arm) und in der Kohorte Q4W 91,1 % der Patienten (92,3 % der Patienten in dem Alirocumab- und 88,9 % in dem Placebo-Arm) ein Statin. Wobei in der Kohorte Q2W im Placebo-Arm 64,0 % und im Alirocumab-Arm 63,3 % der Patienten Atorvastatin erhielten. Als zweithäufigstes Statin wurde bei 10 Patienten im Alirocumab-Arm und vier Patienten im Placebo-Arm Rosuvastatin eingesetzt. Patienten die Alirocumab

erhielten, nahmen als weitere Hintergrund-LMT Fibrate (ein Patient), Cholesterinabsorptionshemmer (zwei Patienten) und Omega-3-Fettsäuren (drei Patienten) ein. Im Vergleichsarm erhielt lediglich ein Patient Cholesterinabsorptionshemmer. Im Vergleich zur Kohorte Q2W wurde in der Kohorte Q4W bei 63,0 % der Patienten im Placebo-Arm und bei 59,6 % der Patienten im Alirocumab-Arm Atorvastatin verabreicht. Rosuvastatin erhielten 21,2 % der Patienten im Interventions- und 18,5 % der Patienten im Vergleichsarm. Hervorzuheben ist, dass 12 Patienten, welche Alirocumab verabreicht bekamen, zusätzlich Cholesterinabsorptionshemmer und nur drei Patienten Omega-3-Fettsäuren einnahmen. Im Placebo-Arm nahmen nur wenige Patienten zusätzlich zu Statinen eine andere LMT ein. So erhielten zwei Patienten einen Cholesterinabsorptionshemmer, ein Patient ein Gallensäure-Sequestrieremittel, und zwei Patienten Omega-3-Fettsäuren (Tabelle 4-18) (Sanofi 2022).

Die Ausgangswerte der Lipidparameter waren in den beiden Kohorten und zwischen den Interventionsarmen ähnlich. In der Kohorte Q2W betrug der mittlere LDL-C-Wert bei Studienbeginn 169,69 mg/dl, für Patienten welche Alirocumab erhielten, bzw. 175,29 mg/dl, für Patienten, welche Placebo verabreicht bekamen. In der Kohorte Q4W betrug der mittlere LDL-C-Wert bei Studienbeginn im Alirocumab-Arm 176,79 mg/dl bzw. im Placebo-Arm 176,57 mg/dl. Somit besaßen die Patienten zwischen beiden Kohorten einen ähnlichen LDL-C-Ausgangswert. Dies kann auch für das Apolipoprotein B, den Gesamt Cholesterin-Wert und das Verhältnis zwischen Apolipoprotein B und Apolipoprotein A1 gezeigt werden. Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten der Kohorte Q2W einen geringeren Apolipoprotein A1- als auch HDL-C-Ausgangswert auf als die Patienten, welche in die Kohorte Q4W randomisiert wurden. Wobei sowohl der Interventionsarm als auch der Vergleichsarm einen ähnlichen Wert besaß. Patienten der Kohorte Q4W zeigten im Vergleich zur Kohorte Q2W einen erhöhten Non-HDL-C- und Nüchtern-TG-Ausgangswert. Die Ausgangswerte waren über beide Interventionsarme in beiden Kohorten ähnlich verteilt. Für das Lp(a) zeigte einzig der Alirocumab-Arm der Kohorte Q4W mit 29,7 mg/dl einen geringeren Ausgangswert als Placebo und die Kohorte Q2W (Tabelle 4-18) (Sanofi 2022).

Der Primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Als sekundäre Hauptwirksamkeitsendpunkte wurde die prozentuale Veränderung von Apo B, non-HDL-C, Lp(a), Gesamtcholesterin, Nüchtern TG und Apo A1 zu Woche 12 und Woche 24, sowie die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 und der Anteil der Patienten, die einen LDL-C-Wert unter 130 mg/dl bzw. 110 mg/dl in Woche 12 bzw. Woche 24 aufweisen, festgelegt. Zu weiteren sekundären Endpunkten zählen der Cogstate Battery Test und das Auftreten von Nebenwirkungen (Sanofi 2021a).

Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle 153 randomisierten Patienten umfasst, sowie den Daten, welche sich zum 31.08.2022 in der Datenbank befanden. Für diese Analyse konnte für die Kohorte Q2W alle 74 eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden. Im Gegensatz dazu wurden für die Auswertung des primären Endpunktes für die Kohorte Q4W nur 96,2 % der Patienten, welche

in den Alirocumab-Arm und 96,3 % der Patienten, welche in den Placebo-Arm, randomisiert wurden, berücksichtigt. In der Kohorte Q2W brachen vier Patienten des Alirocumab-Arms aufgrund von sonstigen Gründen die Behandlung vorzeitig ab. Im Vergleich dazu, brachen in der Kohorte Q4W nur zwei Patienten aufgrund von UE und ein Patient aufgrund von sonstigen Gründen im Alirocumab-Arm die Behandlung ab. Zusätzlich verließ in dieser Kohorte im Placebo-Arm ein Patient aufgrund von sonstigen Gründen die Studie (Sanofi 2022).

In der Kohorte Q2W konnte der LDL-C-Wert um 33,6 % im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 24 in dem Alirocumab-Arm gesenkt werden. Im Vergleich dazu stieg dieser Lipidparameter um 9,7 % in dem Placebo-Arm an. Der LDL-C-Wert betrug in Woche 24 bei Patienten, die Alirocumab verabreicht bekamen, 113,1 mg/dl. Im Vergleich dazu wiesen Patienten im Placebo-Arm einen LDL-C-Wert von 186,1 mg/dl auf. Eine ähnliche Senkung konnte in der Q4W Kohorte erreicht werden. Dort wurde der LDL-C-Wert zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert um 38,2 % (auf 109,9 mg/dl) im Interventionsarm gesenkt. Im Gegensatz dazu erreichten die Patienten im Placebo-Arm eine Senkung um 4,4 % (auf 161,3 mg/dl). Eine ähnliche prozentuale Absenkung des LDL-C-Wertes konnte auch zu Woche 12 bestimmt werden (Sanofi 2022).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

In der Studie EFC14643 wurden 54,2 % der Patienten in europäischen Zentren eingeschlossen. Die Charakteristika der Studienpopulation spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Es wurden 43,1 % männliche und 56,9 % weibliche Patienten eingeschlossen. Damit ist das Geschlecht in etwa gleichverteilt. Außerdem wiesen mehrheitlich (81,7 %) die Patienten eine weiße Abstammung auf. Darüber hinaus erfolgte die Verabreichung von Alirocumab im Rahmen der Studie entsprechend der Zulassung und wurde durch die europäische Zulassungsbehörde EMA bei einer westlichen Population zugelassen.

In der Gesamtschau ist die Studie EFC14643 somit gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EFC14643	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie EFC14643 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Dialogsystems (*interactive response technology*, IRT). Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu Alirocumab oder Placebo verblindet. Die Verabreichung des vom Prüfarzt gewählten LMT erfolgte unverblindet entsprechend den nationalen Fachinformationen bzw. Leitlinien. Die Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte wurden verblindet bewertet (Sanofi 2021a). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren, oder wie bei den Nebenwirkungen gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden (G-BA 2023). Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (Tabelle 4-19).

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen/ Sicherheit
	Gesamt- mortalität <sup>a</sup>	LDL-C Apo B Non-HDL-C Total-C Lp(a) HDL-C Nüchtern-TG Apo A1		Cogstate Battery Test UE gesamt SUE Schwere UE Therapieabbruch aufgrund von UE UE von besonderem Interesse Tanner-Stadium
EFC14643	ja	ja	nein	ja
<p>a: Beurteilung anhand von UE mit Todesfolge.  Apo: Apolipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; Lp: Lipoprotein; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TG: Triglyzeride; Total-C: Gesamtcholesterin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>				

Die Endpunktdarstellung erfolgt separat für die beiden im Rahmen der 24-wöchigen Doppelblindphase untersuchten Patientenkohorten:

- Kohorte Q2W: LMT + Alirocumab 40 mg bei KG < 50 kg oder 75 mg bei KG ≥ 50 kg, subkutane Injektionen alle zwei Wochen
- Kohorte Q4W: LMT + Alirocumab 150 mg bei KG < 50 kg oder 300 mg bei KG ≥ 50 kg, subkutane Injektionen alle vier Wochen

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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 Endpunkt Gesamtmortalität - RCT**

*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 Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
EFC14643	Die Beurteilung der Gesamtmortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 70 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst wurden. Dies betraf sowohl die 24-wöchige Doppelblind- als auch die anschließende 80-wöchige offene Behandlungsphase. Zusätzlich waren Todesfälle zu berichten, die nach Beendigung der Studie auftraten, d.h. nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten. Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten.
UE: Unerwünschte/s Ereignis/se	

*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 den Endpunkt Gesamtmortalität 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
EFC14643	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität als niedrig eingestuft (Tabelle 4-22).

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Kohorte Q2W		Kohorte Q4W	
	Alirocumab (N=49)	Placebo (N=25)	Alirocumab (N=52)	Placebo (N=27)
Todesfälle, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)  
Quelle: Sanofi 2022

In der Studie EFC14643 traten während des gesamten Studienverlaufs keine Todesfälle auf.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes - RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
EFC14643	<p>Der LDL-C-Wert wurde im Zentrallabor nach der Friedewald-Formal anhand eines reflexiven Ansatzes berechnet oder, bei TG-Werten von &gt; 400 mg/dl, mittels Ultrazentrifugation (Beta-Quantifikationsmethode) gemessen. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und in den Studienwochen 8, 12 und 24.</p> <p>Die prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines MMRM analysiert. Zur Darstellung kamen MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 97,5 %-KI und p-Wert. Darüber hinaus wurde die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline bestimmt, und es wurde der Anteil an Patienten geschätzt, die eine LDL-C-Reduktion auf &lt; 130 mg/dl bzw. &lt; 110 mg/dl zu Woche 12 und / oder zu Woche 24 erreichten.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss.</p>
<p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); TG: Triglyzeride</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung 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
EFC14643	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Analyse mittels valider Messmethoden in einem Zentrallabor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle

randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Veränderung des LDL-C-Wertes als niedrig eingestuft (Tabelle 4-25).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MWD [97,5 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>							
LDL-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	169,7 (46,7)	-33,6 (3,4)	25/25 (100,0)	175,3 (50,2)	9,7 (4,3)	-43,3 [-56,0; -30,7] < 0,0001
<b>Kohorte Q4W</b>							
LDL-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	175,8 (54,8)	-38,2 (4,0)	26/27 (96,3)	178,0 (49,4)	-4,4 (3,7)	-33,8 [-46,4; -21,2] < 0,0001
Die Analysen basieren auf einem MMRM.							
a: Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, der Randomisierungsstrata für Körpergewicht gemäß IVRS, des Zeitpunkts, der Interaktion aus Behandlung und Zeitpunkt, Interaktion aus Körpergewichtstrata und Zeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten des LDL-C-Wertes zu Baseline und der Interaktion aus Baselinewert und Zeitpunkt.							
b: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.							
ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem ( <i>interactive voice response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> ); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz ( <i>least square-mean value difference</i> ); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte ( <i>mixed model for repeated measures</i> ); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und einer Post-Baseline-Erhebung in wenigstens einem Analysefenster des Modells; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )							
Quelle: Sanofi 2022							

In Kohorte Q2W ergab die Behandlung mit Alirocumab eine prozentuale Reduktion des LDL-C-Wertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline um 33,6 %, während unter Placebo ein Anstieg um 9,7 % verzeichnet wurde. Daraus resultierten Mittelwerte (LS-MW) von 113,1 mg/dl im Alirocumab-Arm, gegenüber 186,1 mg/dl im Placebo-Arm (Sanofi 2022). In Kohorte Q4W zeigte sich im Alirocumab-Arm zu Woche 24 mit 38,2 % eine noch deutlichere Reduktion des LDL-C-Wertes, verglichen mit einer geringen Reduktion um 4,4 % im Placebo-Arm. Im Mittel (LS-MW) lagen die LDL-C-Werte zu Woche 24 bei 109,9 mg/dl unter Alirocumab und 161,3 mg/dl unter Placebo (Sanofi 2022). Die prozentualen Veränderungen zwischen den beiden Studienarmen zu Woche 24 fielen mit -43,3 % für Kohorte Q2W und -33,8 % für Kohorte Q4W statistisch signifikant zugunsten von Alirocumab aus (Tabelle 4-26).

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MWD [97,5 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>							
LDL-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	169,7 (46,7)	-34,8 (3,0)	25/25 (100,0)	175,3 (50,2)	10,7 (3,6)	-45,5 [-56,3; -34,7] < 0,0001
<b>Kohorte Q4W</b>							
LDL-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	175,8 (54,8)	-39,2 (3,3)	26/27 (96,3)	178,0 (49,4)	2,3 (3,6)	-41,5 [-52,7; -30,2] < 0,0001
Die Analysen basieren auf einem MMRM.							
a: Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, der Randomisierungsstrata für Körpergewicht gemäß IVRS, des Zeitpunkts, der Interaktion aus Behandlung und Zeitpunkt, Interaktion aus Körpergewichtstrata und Zeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten des LDL-C-Wertes zu Baseline und der Interaktion aus Baselinewert und Zeitpunkt.							
b: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.							
ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem ( <i>interactive voice response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> ); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz ( <i>least square-mean value difference</i> ); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte ( <i>mixed model for repeated measures</i> ); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Bestimmung zu Baseline und einer Post-Baseline-Bestimmung in wenigstens einem Analysefenster des Modells; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )							
Quelle: Sanofi 2022							

Zu Woche 12 fielen die prozentualen Veränderungen des LDL-C-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline in beiden Kohorten mit den Veränderungen zu Woche 24 vergleichbar aus. In Kohorte Q2W betrug die prozentuale Reduktion des LDL-C-Wertes im Alirocumab-Arm 39,2 %, verglichen mit einem Anstieg um 2,3 % im Placebo-Arm. Die daraus resultierenden Mittelwerte (LS-MW) lagen in den beiden Studienarmen bei 112,7 mg/dl bzw. 187,9 mg/dl (Sanofi 2022). In Kohorte Q4W traten prozentuale Veränderungen um -39,2 % im Alirocumab-Arm und 2,3 % im Placebo-Arm auf. Daraus ergaben sich Mittelwerte (LS-MW) von 107,9 mg/dl bzw. 173,9 mg/dl (Sanofi 2022). Die prozentualen Veränderungen zwischen den beiden Studienarmen zu Woche 12 fielen mit -45,5 % für Kohorte Q2W und -41,5 % für Kohorte Q4W statistisch signifikant zugunsten von Alirocumab aus (Tabelle 4-27).

Der zeitliche Verlauf der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von Baseline bis Woche 24 ist in Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 dargestellt.

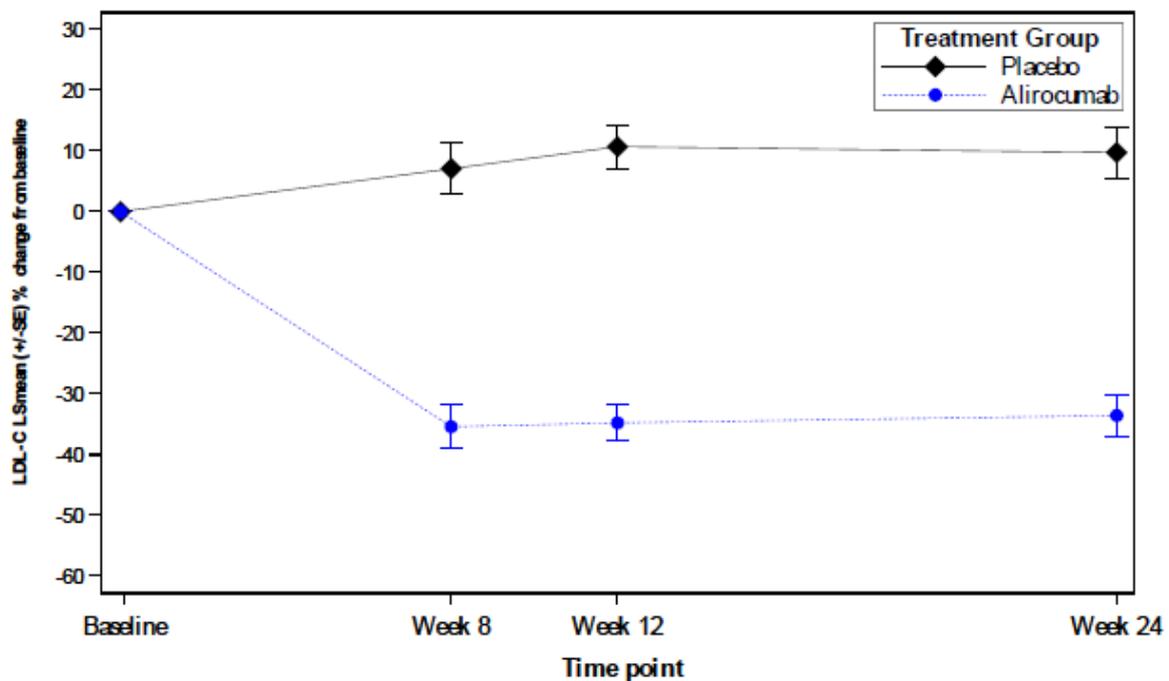


Abbildung 4-2: Longitudinalplot für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes (MMRM) für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ITT: Intention-to-treat; LDL-C: Low-density lipoprotein-Cholesterin; LSmean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); q2w: alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SE: Standardfehler (*standard error*)

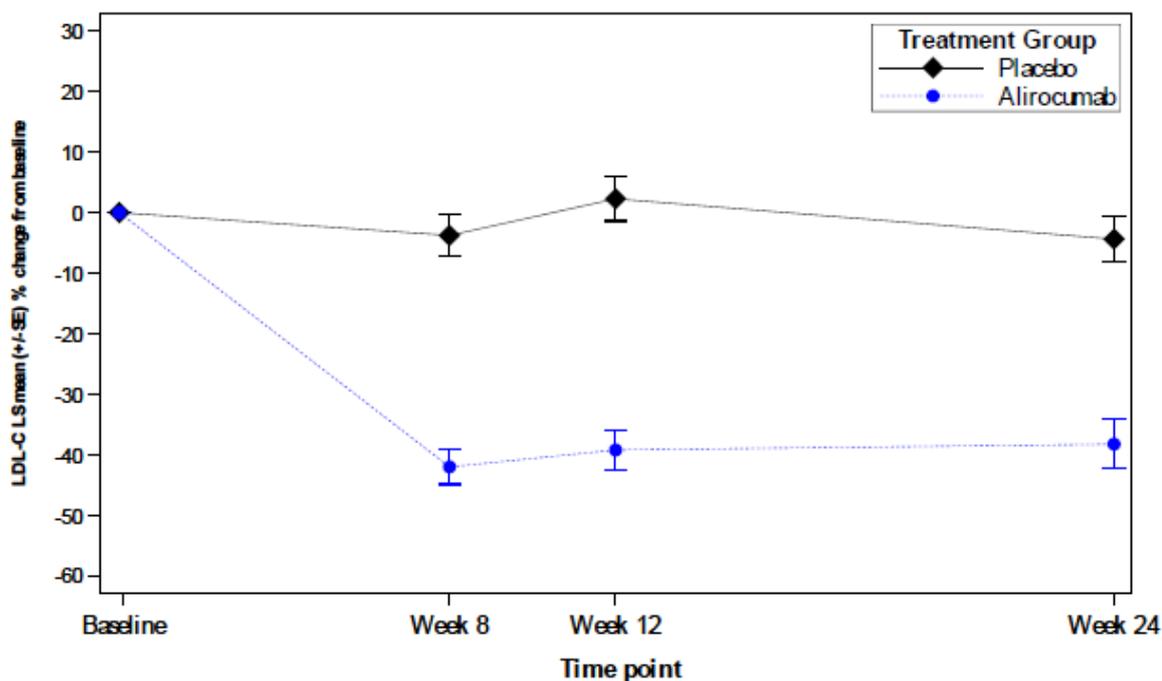


Abbildung 4-3: Longitudinalplot für die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes (MMRM) für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ITT: Intention-to-treat; LDL-C: Low-density lipoprotein-Cholesterin; LSmean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); q2w: alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SE: Standardfehler (*standard error*)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Erreichen der LDL-C-Zielwerte von < 130 mg/dl bzw. < 110 mg/dl zu Woche 24 aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab		Placebo		Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	OR <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>					
LDL-C < 130 mg/dl	49	73,3	25	8,0	77,6 [6,3; 960,0] 0,0001
LDL-C < 110 mg/dl	49	57,2	25	4,0	52,7 [3,5; 804,3] 0,0011
<b>Kohorte Q4W</b>					
LDL-C < 130 mg/dl	52	76,3	27	22,2	14,9 [3,2; 69,8] < 0,0001

Endpunkt	Alirocumab		Placebo		Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	OR <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
LDL-C < 110 mg/dl	52	67,2	27	9,0	43,1 [3,7; 498,6] 0,0006

Die Analysen basieren auf einem zweistufigen Verfahren der multiplen Imputation zum Umgang mit fehlenden Werten in der ITT-Population. Im ersten Schritt wird das monotone Fehlmuster in den mehrfach imputierten Daten induziert. Im zweiten Schritt werden die fehlenden Daten bei den nachfolgenden Visiten mit Hilfe der Regressionsmethode für kontinuierliche Variablen imputiert.

a: Die kombinierte Schätzung für den Anteil der Patienten ergibt sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die den entsprechenden Wert erreichen.

b: Der kombinierte Schätzwert für das OR wird ermittelt durch Kombination des Logarithmus des Odds Ratio aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln. Die nach Randomisierungsfaktoren gemäß IVRS stratifizierten logistischen Regressionsmodelle gemäß IVRS enthalten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate des LDL-C-Wertes zu Baseline.

c: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.

ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem (*interactive voice response system*); KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*);

Quelle: Sanofi 2022

Zu Woche 24 erreichten etwa drei Viertel bzw. mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Kohorten unter Behandlung mit Alirocumab die LDL-C-Zielwerte von < 130 mg/dl bzw. 110 mg/dl. Dagegen lag der Anteil der Patienten im Placebo-Arm in beiden Kohorten bei weniger als 10 %, mit Ausnahme einer LDL-C-Reduktion auf < 130 mg/dl bei gut 20 % in Kohorte Q4W. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen in beiden Kohorten für beide LDL-C-Zielwerte statistisch signifikant zugunsten von Alirocumab aus (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Erreichen der LDL-C-Zielwerte von < 130 mg/dl bzw. < 110 mg/dl zu Woche 12 aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab		Placebo		Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	OR <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>					
LDL-C < 130 mg/dl	49	70,6	25	16,4	26,5 [4,0; 174,8] < 0,0001

Endpunkt	Alirocumab		Placebo		Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	N	kombinierte Schätzung <sup>a</sup> (%)	OR <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
LDL-C < 110 mg/dl	49	61,7	25	0,1	k.A.
<b>Kohorte Q4W</b>					
LDL-C < 130 mg/dl	52	72,6	27	12,9	40,9 [5,7; 290,9] < 0,0001
LDL-C < 110 mg/dl	52	57,0	27	4,3	104,8 [5,2; 2.095,9] 0,0005
<p>Die Analysen basieren auf einem zweistufigen Verfahren der multiplen Imputation zum Umgang mit fehlenden Werten in der ITT-Population. Im ersten Schritt wird das monotone Fehlmuster in den mehrfach imputierten Daten induziert. Im zweiten Schritt werden die fehlenden Daten bei den nachfolgenden Visiten mit Hilfe der Regressionsmethode für kontinuierliche Variablen imputiert.</p> <p>a: Die kombinierte Schätzung für den Anteil der Patienten ergibt sich aus der Mittelung aller imputierten Anteile der Patienten, die den entsprechenden Wert erreichen.</p> <p>b: Der kombinierte Schätzwert für das OR wird ermittelt durch Kombination des Logarithmus des Odds Ratio aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln. Die nach Randomisierungsfaktoren gemäß IVRS stratifizierten logistischen Regressionsmodelle gemäß IVRS enthalten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate des LDL-C-Wertes zu Baseline.</p> <p>c: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem (<i>interactive voice response system</i>); k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>);</p> <p>Quelle: Sanofi 2022</p>					

Zu Woche 12 erreichten etwa genauso viele Patienten in beiden Kohorten unter Behandlung mit Alirocumab die LDL-C-Zielwerte wie zu Woche 24, während der Anteil an Patienten im Placebo-Arm in beiden Kohorten für LDL-C < 130 mg/dl etwas höher, für LDL-C < 110 mg/dl dagegen noch geringer ausfiel als zu Woche 24. Die Studienarme unterschieden sich in beiden Kohorten für beide LDL-C-Zielwerte statistisch signifikant zugunsten von Alirocumab (Tabelle 4-29).

*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.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunkt Veränderung weiterer Lipidparameter - RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung weiterer Lipidparameter

Studie	Operationalisierung
EFC14643	<p>Zur Bestimmung der weiteren Lipidparameter standen ebenfalls Zentrallabore zur Verfügung. Folgende Parameter wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apo B</li> <li>• Non-HDL-C</li> <li>• Total-C</li> <li>• HDL-C</li> <li>• Apo A1</li> <li>• Lp(a)</li> <li>• Nüchtern-TG</li> </ul> <p>Die Erhebung erfolgte zu Baseline und für Apo B, Apo A1 und Lp(a) in den Studienwochen 12 und 24 und für die übrigen Parameter zusätzlich in Studienwoche 8.</p> <p>Non-HDL-C wurde durch Subtraktion des HDL-C von Total-C berechnet. Die prozentualen Veränderungen der Lipidwerte zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden für Apo B, Non-HDL-C, Total-C, HDL-C und Apo A1 anhand eines MMRM analysiert. Zur Darstellung kamen MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 97,5 %-KI und p-Wert. Für Lp(a) und Nüchtern-TG wurde die prozentuale Veränderung zu Woche 24 gegenüber Baseline anhand eines kombinierten Schätzers für adjustierten MW mit SE, 97,5 %-KI und p-Wert abgebildet.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss.</p>
<p>Apo: Apolipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Lp: Lipoprotein; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); TG: Triglyzeride; Total-C: Gesamtcholesterin</p>	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung weiterer Lipidparameter 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
EFC14643	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung weiterer Lipidwerte ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Analyse mittels valider Messmethoden in einem Zentrallabor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Veränderung weiterer Lipidwerte als niedrig eingestuft (Tabelle 4-31).

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

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für prozentuale Veränderung weiterer Lipidparameter zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MWD [97,5 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>							
Apo B (mg/dl)	47/49 (95,9)	115,6 (24,8)	-27,4 (3,2)	25/25 (100,0)	115,2 (25,8)	10,4 (2,8)	-37,8 [-47,5; -28,2] < 0,0001
Non-HDL-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	186,8 (48,3)	-31,0 (3,2)	25/25 (100,0)	191,6 (50,6)	9,7 (3,9)	-40,7 [-52,2; -29,1] < 0,0001
Total-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	234,7 (49,7)	-23,4 (2,5)	25/25 (100,0)	242,9 (59,1)	7,4 (3,0)	-30,8 [-39,8; -21,9] < 0,0001
HDL-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	48,2 (10,6)	5,6 (1,4)	25/25 (100,0)	51,2 (13,1)	-0,8 (2,1)	6,4 [0,5; 12,3] 0,0161
Apo A1 (mg/dl)	47/49 (95,9)	133,4 (22,7)	1,0 (1,5)	25/25 (100,0)	138,2 (27,1)	-0,1 (2,6)	1,1 [-5,9; 8,2] 0,7133
<b>Kohorte Q4W</b>							
Apo B (mg/dl)	49/52 (94,2)	119,4 (30,2)	-34,3 (2,9)	26/27 (96,3)	118,8 (31,8)	-3,6 (3,9)	-30,7 [-42,0; -19,4] < 0,0001
Non-HDL-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	196,3 (56,1)	-35,6 (3,5)	26/27 (96,3)	197,0 (54,4)	-3,7 (4,0)	-31,9 [-44,1; -19,7] 0,0001
Total-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	246,5 (58,8)	-27,7 (2,9)	26/27 (96,3)	250,5 (54,4)	-4,4 (3,3)	-23,3 [-33,5; -13,1] < 0,0001
HDL-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	50,0 (11,1)	3,4 (2,1)	26/27 (96,3)	53,8 (13,7)	-1,1 (2,7)	4,4 [-3,6; 12,5] 0,2079
Apo A1 (mg/dl)	49/52 (94,2)	131,2 (24,6)	4,4 (2,0)	26/27 (96,3)	137,1 (24,2)	-4,5 (2,6)	8,9 [1,3; 16,5] 0,0096

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

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MWD [97,5 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<p>Die Analysen basieren auf einem MMRM.</p> <p>a: Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, der Randomisierungsstrata für Körpergewicht gemäß IVRS, des Zeitpunkts, der Interaktion aus Behandlung und Zeitpunkt, Interaktion aus Körpergewichtstrata und Zeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten des LDL-C-Wertes zu Baseline und der Interaktion aus Baselinewert und Zeitpunkt.</p> <p>b: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.</p> <p>Apo: Apolipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin; ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem (interactive voice response system); KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Bestimmung zu Baseline und einer Post-Baseline-Bestimmung in wenigstens einem Analysefenster des Modells; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); Total-C: Gesamtcholesterin</p> <p>Quelle: Sanofi 2022</p>							

Tabelle 4-33: Ergebnisse für prozentuale Veränderung weiterer Lipidparameter zu Woche 12 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MWD [97,5 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>							
Apo B (mg/dl)	47/49 (95,9)	115,6 (24,8)	-30,0 (2,5)	25/25 (100,0)	115,2 (25,8)	8,9 (3,1)	-38,9 [-48,2; -29,6] < 0,0001
Non-HDL-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	186,8 (48,3)	-33,0 (2,8)	25/25 (100,0)	191,6 (50,6)	9,8 (3,8)	-42,8 [-53,8; -31,8] < 0,0001

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

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MWD [97,5 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Total-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	234,7 (49,7)	-25,3 (2,2)	25/25 (100,0)	242,9 (59,1)	7,5 (2,9)	-32,7 [-41,3; -24,2] < 0,0001
HDL-C (mg/dl)	49/49 (100,0)	48,2 (10,6)	3,5 (2,0)	25/25 (100,0)	51,2 (13,1)	-2,2 (3,2)	5,6 [-3,1; 14,3] 0,1387
Apo A1 (mg/dl)	47/49 (95,9)	133,4 (22,7)	-1,7 (1,7)	25/25 (100,0)	138,2 (27,1)	-0,1 (1,8)	-1,6 [-7,4; 4,1] 0,5175
<b>Kohorte Q4W</b>							
Apo B (mg/dl)	49/52 (94,2)	119,4 (30,2)	-31,7 (2,9)	26/27 (96,3)	118,8 (31,8)	1,1 (3,2)	-31,7 [-42,8; -22,7] < 0,0001
Non-HDL-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	196,3 (56,1)	-34,7 (2,9)	26/27 (96,3)	197,0 (54,4)	2,8 (3,5)	-37,5 [-47,9; -27,0] < 0,0001
Total-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	246,5 (58,8)	-27,0 (2,3)	26/27 (96,3)	250,5 (54,4)	0,9 (2,5)	-27,9 [-35,6; -20,2] < 0,0001
HDL-C (mg/dl)	50/52 (96,2)	50,0 (11,1)	4,0 (2,2)	26/27 (96,3)	53,8 (13,7)	-3,5 (3,2)	7,5 [-1,7; 16,6] 0,0646
Apo A1 (mg/dl)	49/52 (94,2)	131,2 (24,6)	5,0 (1,7)	26/27 (96,3)	137,1 (24,2)	-0,7 (3,1)	5,7 [-2,7; 14,1] 0,1217
<p>Die Analysen basieren auf einem MMRM.</p> <p>a: Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, der Randomisierungsstrata für Körpergewicht gemäß IVRS, des Zeitpunkts, der Interaktion aus Behandlung und Zeitpunkt, Interaktion aus Körpergewichtstrata und Zeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten des LDL-C-Wertes zu Baseline und der Interaktion aus Baselinewert und Zeitpunkt.</p> <p>b: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.</p> <p>Apo: Apolipoprotein; HDL: High-density lipoprotein, HDL-C: HDL-Cholesterin; ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem (<i>interactive voice response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Bestimmung zu Baseline und einer Post-Baseline-Bestimmung in wenigstens einem Analysefenster des Modells;</p>							

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

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 12 LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MWD [97,5 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); Total-C: Gesamtcholesterin Quelle: Sanofi 2022							

Zu Baseline wurden in beiden Kohorten in beiden Studienarmen für Apo B, Non-HDL-C und Gesamtcholesterin erwartungsgemäß überhöhte Konzentrationen gemessen, während HDL-C und Apo A1 sowohl zu Baseline als auch während der gesamten Studiendauer im Normbereich lagen. Insgesamt waren die Konzentrationen der einzelnen Lipidparameter zu Baseline sowohl zwischen den Kohorten als auch zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar.

Zu Woche 24 zeigte die Kohorte Q2W im Alirocumab-Arm eine deutliche Verbesserung der drei zu Baseline überhöhten Lipidparameter, während im Placebo-Arm geringfügige Verschlechterungen aller Parameter gegenüber Baseline zu verzeichnen waren. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen, mit Ausnahme von Apo A1, statistisch signifikant zugunsten von Alirocumab aus. In Kohorte Q4W führte die Behandlung mit Alirocumab zu vergleichbaren Verbesserungen wie in Kohorte Q2W. Auch im Placebo-Arm wurden geringfügige Verbesserungen der drei zu Baseline überhöhten Lipidparameter gemessen. Die beiden Studienarme unterschieden sich, mit Ausnahme von HDL-C, statistisch signifikant zugunsten von Alirocumab (Tabelle 4-32).

Zu Woche 12 ergaben sich in beiden Kohorten und beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbare Veränderungen der Lipidparameter wie zu Woche 24. Lediglich die leichten Verbesserungen von Apo B, Non-HDL-C und Gesamtcholesterin im Placebo-Arm zu Woche 24 traten in Woche 12 noch nicht auf. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen, mit Ausnahme von HDL-C und Apo A1, für beide Kohorten statistisch signifikant zugunsten von Alirocumab aus (Tabelle 4-33).

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für prozentuale Veränderung von Lp(a) und Nüchtern-TG zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 24 <sup>b</sup> MW (SE)	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 24 <sup>b</sup> MW (SE)	MWD <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>							
Lp(a) (mg/dl)	49	31,7 (5,9)	-14,7 (4,1)	25	42,9 (8,9)	0,5 (5,3)	-15,2 [-30,3; -0,1] 0,0237
Nüchtern-TG (mg/dl)	49	75,7 (5,1)	11,9 (6,3)	25	79,0 (9,5)	7,7 (8,4)	4,3 [-19,1; 27,6] 0,6836
<b>Kohorte Q4W</b>							
Lp(a) (mg/dl)	52	29,7 (5,3)	-22,4 (5,0)	27	29,8 (6,3)	2,5 (7,1)	-24,9 [-44,4; -5,4] 0,0043
Nüchtern-TG (mg/dl)	52	101,6 (8,3)	-6,8 (5,5)	27	92,5 (9,3)	12,2 (8,2)	-19,0 [-41,5; 3,5] 0,0582
<p>Die Analysen basieren auf einem zweistufigen Verfahren der multiplen Imputation zum Umgang mit fehlenden Werten in der ITT-Population. Im ersten Schritt wird das monotone Fehlmuster in den mehrfach imputierten Daten induziert. Im zweiten Schritt werden die fehlenden Daten bei den nachfolgenden Visiten mit Hilfe der Regressionsmethode für kontinuierliche Variablen imputiert.</p> <p>a: Kombinierte Schätzung und SE zu Baseline ergeben sich aus der Kombination der MW und SE der verschiedenen Datensätze zu Baseline unter Verwendung der Rubin-Formeln.</p> <p>b: Kombinierte Schätzung und SE ergeben sich aus der Kombination der adjustierten MW und SE aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln. Die nach Randomisierungsfaktoren gemäß IVRS stratifizierten logistischen Regressionsmodelle gemäß IVRS enthalten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate der Lp(a)- und Nüchtern-TG-Werte zu Baseline.</p> <p>c: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem (<i>interactive voice response system</i>); KI: Konfidenzintervall; Lp: Lipoprotein; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten, q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); TG: Triglyzeride</p>							

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

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 24 <sup>b</sup> MW (SE)	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 24 <sup>b</sup> MW (SE)	MWD <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Quelle: Sanofi 2022							

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung von Lp(a) und Nüchtern-TG zu Woche 12 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 12 <sup>b</sup> MW (SE)	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 12 <sup>b</sup> MW (SE)	MWD <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kohorte Q2W</b>							
Lp(a) (mg/dl)	49	31,7 (5,9)	-12,7 (3,9)	25	42,9 (8,9)	-7,1 (5,9)	-5,6 [-21,7; 10,4] 0,4288
Nüchtern-TG (mg/dl)	49	75,7 (5,1)	-2,2 (5,0)	25	79,0 (9,5)	6,5 (7,4)	-8,7 [-28,8; 11,4] 0,3311
<b>Kohorte Q4W</b>							
Lp(a) (mg/dl)	52	29,7 (5,3)	-16,0 (5,1)	27	29,8 (6,3)	-2,5 (6,9)	-13,5 [-32,7; 5,7] 0,1148
Nüchtern-TG (mg/dl)	52	101,6 (8,3)	-0,3 (6,0)	27	92,5 (9,3)	7,8 (8,4)	-8,1 [-31,3; 15,1] 0,4328

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

Endpunkt	Alirocumab			Placebo			Alirocumab vs. Placebo
	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 12 <sup>b</sup> MW (SE)	N	kombinierte Schätzung zu Baseline <sup>a</sup> MW (SE)	kombinierte Schätzung zu Woche 12 <sup>b</sup> MW (SE)	MWD <sup>b</sup> [97,5 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<p>Die Analysen basieren auf einem zweistufigen Verfahren der multiplen Imputation zum Umgang mit fehlenden Werten in der ITT-Population. Im ersten Schritt wird das monotone Fehlmuster in den mehrfach imputierten Daten induziert. Im zweiten Schritt werden die fehlenden Daten bei den nachfolgenden Visiten mit Hilfe der Regressionsmethode für kontinuierliche Variablen imputiert.</p> <p>a: Kombinierte Schätzung und SE zu Baseline ergeben sich aus der Kombination der MW und SE der verschiedenen Datensätze zu Baseline unter Verwendung der Rubin-Formeln.</p> <p>b: Kombinierte Schätzung und SE ergeben sich aus der Kombination der adjustierten MW und SE aus logistischen Regressionsmodellanalysen der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin-Formeln. Die nach Randomisierungsfaktoren gemäß IVRS stratifizierte logistischen Regressionsmodelle gemäß IVRS enthalten den festen kategorialen Effekt der Behandlungsgruppe und die kontinuierliche feste Kovariate des Lp(a)-Wertes zu Baseline.</p> <p>c: p-Wert entsprechend einem festen hierarchischen Ansatz zur Kontrolle der Typ-1-Fehlerrate auf dem 0,025-Niveau innerhalb einer Kohorte.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem (<i>interactive voice response system</i>); KI: Konfidenzintervall; Lp: Lipoprotein; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten, q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); TG: Triglyzeride</p> <p>Quelle: Sanofi 2022</p>							

Zu Baseline lagen die Lp(a)-Werte in Kohorte Q2W knapp über und in Kohorte Q4W knapp unter der Normgrenze von  $< 30$  mg/dl. Bei Nüchtern-TG verhielt es sich umgekehrt, grenzwertigen Konzentrationen in Kohorte Q2W standen zu hohe Werte in Kohorte Q4W gegenüber.

Die Behandlung mit Alirocumab führte in beiden Kohorten bereits zu Woche 12 zu einer deutlichen Verbesserung des Lp(a)-Wertes, die sich zu Woche 24 noch verstärkte. Die zu Woche 12 in Kohorte Q2W gemessene geringe Verbesserung des Nüchtern-TG bestätigte sich zu Woche 24 dagegen nicht. Im Placebo-Arm ergaben sich in beiden Kohorten keine nennenswerten Veränderungen im Studienverlauf. Signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen traten nur zu Woche 24 in beiden Kohorten für Lp(a) zugunsten von Alirocumab auf (Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35).

*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.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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

#### **4.3.1.3.1.4 Endpunkt Neurokognitive Funktion (anhand des Cogstate Battery Tests) - RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Neurokognitive Funktion

Studie	Operationalisierung
EFC14643	<p>Zur Beurteilung der neurokognitiven Funktion kam der Cogstate Battery Test zu Einsatz. Die Testbatterie wird elektronisch absolviert und die Ergebnisse automatisch berechnet. Die Dauer beträgt etwa 16 bis 19 Minuten. Es wurden vier Einzeltests verwendet, die wichtige Entwicklungsfunktionen bewerten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detection Test (psychomotorische Funktion; Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand MW der log10-transformierten Reaktionszeiten für richtige Antworten)</li> <li>• Identification Test (Aufmerksamkeit; Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand MW der log10-transformierten Reaktionszeiten für richtige Antworten)</li> <li>• One Card Learning Test (visuelles Lernen; Verarbeitungsgenauigkeit anhand Arkustransformation der Quadratwurzel aus dem Anteil der richtigen Antworten) und</li> <li>• Groton Maze Learning Test (exekutive Funktionen; Gesamtfehlerzahl)</li> </ul> <p>Die Erhebung der vier Tests erfolgte zu Baseline und in Studienwoche 24. Die Veränderungen zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden mittels MW (SD) und Median mit Min und Max dargestellt.</p> <p>Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten.</p>
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neurokognitive Funktion (anhand des Cognitive Battery Tests) 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
EFC14643	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neurokognitive Funktion (anhand des Cogstate Battery Tests) ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns

ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Durchführung der Testbatterie elektronisch mit automatischer Berechnung der Ergebnisse. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da die Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Neurokognitive Funktion (anhand des Cogstate Battery Tests) als niedrig eingestuft (Tabelle 4-37).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Neurokognitive Funktion (anhand des Cogstate Battery Tests) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung der Neurokognitiven Funktion (anhand des Cogstate Battery Tests) zu Woche 24 gegenüber Baseline aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Alirocumab					Placebo				
N1/N2	Baseline		Veränderung zu Woche 24		N1/N2	Baseline		Veränderung zu Woche 24	
	MW (SD)	Median (Min : Max)	MW (SD)	Median (Min : Max)		MW (SD)	Median (Min : Max)	MW (SD)	Median (Min : Max)
<b>Kohorte Q2W</b>									
<b>Detection Test – psychomotorische Funktion (Reaktionszeit mittels Log10-Transformation)</b>									
24/29	2,61 (0,11)	2,60 (2,5 : 2,8)	-0,05 (0,07)	-0,03 (-0,2 : 0,1)	16/17	2,64 (0,13)	2,62 (2,4 : 2,9)	-0,04 (0,13)	-0,04 (-0,10 : 0,1)
<b>Identification Test - Aufmerksamkeit (Reaktionszeit mittels Log10-Transformation)</b>									
24/29	2,82 (0,12)	2,81 (2,6 : 3,2)	-0,05 (0,07)	-0,05 (-0,2 : 0,1)	16/17	2,84 (0,10)	2,82 (2,7 : 3,0)	-0,04 (0,08)	-0,02 (-0,2 : 0,1)
<b>One Card Learning Test - visuelles Lernen (Genauigkeit mittels Arkustransformation)</b>									
24/29	0,98 (0,13)	0,96 (0,6 : 1,4)	0,03 (0,12)	0,05 (-0,2 : 0,2)	16/17	1,01 (0,20)	1,05 (0,7 : 1,6)	-0,02 (0,24)	-0,00 (-0,6 : 0,6)
<b>Groton Maze Learning Test - exekutive Funktionen (Gesamtfehlerzahl)</b>									
25/29	57,28 (20,20)	52,00 (21,0 : 112,0)	4,04 (14,57)	4,00 (-20,0 : 39,0)	16/17	65,24 (31,33)	61,00 (36,0 : 158,0)	-13,13 (29,83)	-7,00 (-81,0 : 36,0)
<b>Kohorte Q4W</b>									
<b>Detection Test – psychomotorische Funktion (Reaktionszeit mittels Log10-Transformation)</b>									
32/39	2,63 (0,11)	2,61 (2,4 : 2,9)	-0,04 (0,08)	-0,05 (-0,2 : 0,1)	16/19	2,57 (0,12)	2,57 (2,4 : 2,8)	-0,04 (0,06)	-0,03 (-0,2 : 0,1)
<b>Identification Test - Aufmerksamkeit (Reaktionszeit mittels Log10-Transformation)</b>									
16/39	2,83 (0,11)	2,81	-0,05 (0,08)	-0,03	16/19	2,75 (0,10)	2,76	-0,02 (0,13)	-0,04

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

Alirocumab					Placebo				
N1/N2	Baseline		Veränderung zu Woche 24		N1/N2	Baseline		Veränderung zu Woche 24	
	MW (SD)	Median (Min : Max)	MW (SD)	Median (Min : Max)		MW (SD)	Median (Min : Max)	MW (SD)	Median (Min : Max)
		(2,6 : 3,1)		(-0,2 : 0,1)			(2,6 : 2,9)		(-0,2 : 0,4)
<b>One Card Learning Test - visuelles Lernen (Genauigkeit mittels Arkustransformation)</b>									
29/37	1,04 (0,21)	1,02 (0,7 : 1,6)	-0,06 (0,11)	-0,05 (-0,3 : 0,1)	16/19	1,06 (0,19)	1,11 (0,7 : 1,3)	0,04 (0,11)	0,04 (-0,2 : 0,2)
<b>Groton Maze Learning Test - exekutive Funktionen (Gesamtfehlerzahl)</b>									
32/39	65,82 (28,41)	62,00 (13,0 : 128,0)	-0,31 (24,75)	-4,50 (-54,0 : 63,0)	16/19	55,47 (28,65)	48,00 (21,0 : 132,0)	5,19 (16,37)	4,00 (-32,0 : 41,0)
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N1: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Woche 24, N2: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )									
Quelle: Sanofi 2022									

Im Verlauf der 24-wöchigen Doppelblindphase traten weder in Kohorte Q2W noch in Kohorte Q4W klinisch bedeutsame Veränderungen des Cogstate Battery Tests gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline auf. Im Mittel fielen die Ergebnisse der einzelnen Tests (Detection Test, Identification Test, One Card Learning Test und Groton Maze Learning Test) in Alirocumab-Arm und Placebo-Arm für beide Kohorten vergleichbar aus (Tabelle 4-38).

*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.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Neurokognitive Funktionen (anhand des Cogstate Battery Tests) auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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

#### 4.3.1.3.1.5 Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE)

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung für den Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit

Studie	Operationalisierung
EFC14643	<p>Es wurden alle UE vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 70 Tage nach der letzten Injektion erfasst. Dies betraf sowohl die 24-wöchige Doppelblind- als auch die anschließende 80-wöchige offene Behandlungsphase. Zusätzlich waren Todesfälle zu berichten, die nach Studienende, d.h., nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten, auftraten. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 25.0 herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden SOC über den HLT zum PT.</p> <p>Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allgemeine allergische Reaktionen</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reaktionen an der Einstichstelle</li> <li>○ Hypästhesie-Ereignisse</li> <li>○ Neurokognitive Ereignisse wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen</li> <li>○ Symptomatische Überdosierung der Studienmedikation</li> <li>○ Schwangerschaft</li> <li>● Tanner-Stadium</li> </ul> <p>In Ergänzung der kategorialen Inzidenzen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte auch nach SOC, HLT und PT berichtet. Die Auswertung umfasste diejenigen UE, die auf der HLT-Ebene bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten auftraten.</p> <p>Zusätzlich wurde die physische Entwicklung der Patienten während der Studie anhand des Tanner-Stadiums bewertet. Die Veränderungen zu Woche 24 gegenüber Baseline wurden dargestellt.</p> <p>Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten.</p>
<p>HLT: Begriff hoher Ebene (<i>high level term</i>); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit 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
EFC14643	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs der Studie ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung der Sicherheit durch ein unabhängiges DMC-P auf Basis der DMC-P-Charta (Sanofi 2021b). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde

die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen / Sicherheit als niedrig eingestuft (Tabelle 4-40).

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für UE aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

<b>Endpunkt</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kohorte Q2W</b>	<b>N=49</b>	<b>N=25</b>
UE gesamt, n (%)	26 (53,1)	13 (52,0)
Schwere UE	1 (2,0)	1 (4,0)
SUE, n (%)	4 (8,2)	1 (4,0)
Todesfälle, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Kohorte Q4W</b>	<b>N=52</b>	<b>N=27</b>
UE gesamt, n (%)	26 (50,0)	16 (59,3)
Schwere UE	2 (3,8)	1 (3,7)
SUE, n (%)	2 (3,8)	1 (3,7)
Todesfälle, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%)	2 (3,8)	0 (0,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Sanofi 2022		

Bei der Hälfte der Patienten in beiden Kohorten und beiden Studienarmen (N=81, 52,0 %) trat mindestens ein UE auf. Der Anteil an schweren UE und SUE lag im Maximum bei 8,2 % für SUE in Kohorte Q2W im Alirocumab-Arm. Im Studienverlauf verstarb kein Patient, zwei Patienten in Kohorte Q4W beendeten die Behandlung mit Alirocumab frühzeitig aufgrund eines UE (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für UE bei HLT  $\geq 5$  % in einem Studienarm nach SOC, HLT und PT für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

SOC HLT PT	Alirocumab N=49	Placebo N=25
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)</b>	17 (34,7)	7 (28,0)
Infektion der oberen Atemwege, n (%)	14 (28,6)	6 (24,0)
Nasopharyngitis, n (%)	7 (14,3)	2 (8,0)
Pharyngitis, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)
Rhinitis, n (%)	1 (2,0)	1 (4,0)
Sinusitis, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)
Tonsillitis, n (%)	3 (6,1)	1 (4,0)
Infektion der oberen Atemwege, n (%)	3 (6,1)	3 (12,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems, n (%)</b>	3 (6,1)	4 (16,0)
Kopfschmerzen NEC, n (%)	3 (6,1)	2 (8,0)
Kopfschmerzen, n (%)	3 (6,1)	2 (8,0)
Migränekopfschmerzen, n (%)	0 (0,0)	2 (8,0)
Migräne, n (%)	0 (0,0)	2 (8,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)</b>	4 (8,2)	0 (0,0)
Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	3 (6,1)	0 (0,0)
Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	3 (6,1)	0 (0,0)
<p>HLT: Begriff hoher Ebene (<i>high level term</i>); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;            NEC: nicht anderweitig klassifizierbar (<i>not elsewhere classifiable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>);            q2w: alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>);            SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se;            UE: Unerwünschte/s Ereignis/se            Quelle: Sanofi 2022</p>		

Tabelle 4-43: Ergebnisse für UE bei HLT  $\geq 5$  % in einem Studienarm nach SOC, HLT und PT für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

SOC HLT PT	Alirocumab N=52	Placebo N=27
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)</b>	11 (21,2)	8 (29,6)
Infekt der oberen Atemwege, n (%)	6 (11,5)	6 (22,2)
Laryngitis, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
Nasopharyngitis, n (%)	1 (1,9)	2 (7,4)
Pharyngitis, n (%)	0 (0,0)	1 (3,7)
Rhinitis, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
Tonsillitis, n (%)	0 (0,0)	1 (3,7)
Infektion der oberen Atemwege, n (%)	3 (5,8)	3 (11,1)
Virale Infektionen NEC, n (%)	3 (5,8)	0 (0,0)

<b>SOC</b> HLT PT	<b>Alirocumab</b> N=52	<b>Placebo</b> N=27
virale Gastroenteritis, n (%) viraler Atemwegsinfekt, n (%)	1 (1,9) 2 (3,8)	0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> , n (%) Kopfschmerzen NEC, n (%) Kopfschmerzen, n (%)	10 (19,2) 4 (7,7) 4 (7,7)	2 (7,4) 1 (3,7) 1 (3,7)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> , n (%) Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ohne Mund- und Rachenraum), n (%) Bauchschmerzen, n (%) Oberbauchschmerzen, n (%)	3 (5,8) 1 (1,9) 1 (1,9) 0 (0,0)	3 (11,1) 2 (7,4) 0 (0,0) 2 (7,4)
HLT: Begriff hoher Ebene ( <i>high level term</i> ); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NEC: nicht anderweitig klassifizierbar ( <i>not elsewhere classifiable</i> ); PT: Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> ); q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Sanofi 2022		

Die insgesamt geringe Anzahl an aufgetretenen UE verteilte sich auf die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ in beiden Kohorten und zusätzlich „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in Kohorte Q2W sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in Kohorte Q4W. Am häufigsten traten „Infektionen der oberen Atemwege“ bei insgesamt 20 Patienten (27,0 %) in Kohorte Q2W und 12 Patienten (15,2 %) in Kohorte Q4W (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

<b>SOC</b> PT	<b>Alirocumab</b> N=49	<b>Placebo</b> N=25
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> , n (%) Appendizitis, n (%)	0 (0,0) 0 (0,0)	1 (4,0) 1 (4,0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> , n (%) Schwere Depression, n (%)	1 (2,0) 1 (2,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> , n (%) Bauchhernie, n (%) Bauchschmerzen, n (%)	2 (4,1) 1 (2,0) 1 (2,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> , n (%) Sympathisches posteriores Zervikalsyndrom, n (%)	1 (2,0) 1 (2,0)	0 (0,0) 0 (0,0)

SOC PT	Alirocumab N=49	Placebo N=25
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> ); q2w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Sanofi 2022		

Tabelle 4-45: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

SOC PT	Alirocumab N=52	Placebo N=27
<b>Erkrankungen des Nervensystems, n (%)</b>	2 (3,8)	0 (0,0)
Synkope, n (%)	2 (3,8)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)</b>	0 (0,0)	1 (3,7)
Nicht-kardiale Brustschmerzen, n (%)	0 (0,0)	1 (3,7)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> ); q4w: alle vier Wochen; SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Sanofi 2022		

Im Studienverlauf berichteten lediglich sechs Patienten im Alirocumab-Arm ein SUE, vier (8,2 %) in Kohorte Q2W und zwei (3,8 %) in Kohorte Q4W. Im Placebo-Arm trat bei einem Patienten in jeder Kohorte ein SUE auf (4,0 % bzw. 3,7 %) (Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

SOC PT	Alirocumab N=52	Placebo N=27
<b>Erkrankungen des Nervensystems, n (%)</b>	2 (3,8)	0 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörungen, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
Synkope, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> ); q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Sanofi 2022		

In Kohorte Q4W kam es bei jeweils einem Patienten (1,9 %) aufgrund von Aufmerksamkeitsstörungen bzw. einer Synkope zum Abbruch der Behandlung mit Alirocumab (Tabelle 4-46). In Kohorte Q2W führte kein UE zum frühzeitigen Behandlungsende (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Alirocumab	Placebo
<b>Kohorte Q2W</b>	<b>N=49</b>	<b>N=25</b>
Allgemeine allergische Reaktionen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	3 (6,1)	0 (0,0)
Hypästhesie-Ereignisse, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neurokognitive Ereignisse wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Symptomatische Überdosierung der Studienmedikation, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwangerschaft, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Kohorte Q4W</b>	<b>N=52</b>	<b>N=27</b>
Allgemeine allergische Reaktionen, n (%)	2 (3,8)	0 (0,0)
Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	2 (3,8)	0 (0,0)
Hypästhesie-Ereignisse, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
Neurokognitive Ereignisse wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)
Symptomatische Überdosierung der Studienmedikation, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwangerschaft, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Sanofi 2022		

Im Studienverlauf traten während der Behandlung mit Alirocumab sehr wenige UE von besonderem Interesse auf. Reaktionen an der Einstichstelle wurden von drei Patienten (6,1 %) in Kohorte Q2W und von zwei Patienten (3,8 %) in Kohorte Q4W berichtet. Zusätzlich kam es

in Kohorte Q4W bei einem Patienten (1,9 %) zu einem Hypästhesie-Ereignis und bei einem Patienten (1,9 %) zu einem neurokognitiven Ereignis. Im Placebo-Arm traten keine UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Tanner-Stadium (Jungen) aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Tanner-Stadium	Alirocumab			Placebo		
	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)
<b>Kohorte Q2W - Genitalentwicklung</b>						
präpubertär	4/19 (21,1)	3/17 (17,6)		1/17 (5,9)	0/17 (0,0)	
pubertär	13/19 (68,4)	11/17 (64,7)		13/17 (76,5)	13/17 (76,5)	
postpubertär	2 (10,5)	3/17 (17,6)		3/17 (17,6)	4/17 (23,5)	
Keine Veränderung			14/17 (82,4)			10/17 (58,8)
Veränderung ≥ 1 Stadium			3/17 (17,6)			7/17 (41,2)
<b>Kohorte Q2W - Schambehaarung</b>						
präpubertär	4/19 (21,1)	4/17 (23,5)		2/17 (11,8)	1/17 (5,9)	
pubertär	13/19 (68,4)	10/17 (58,8)		13/17 (76,5)	14/17 (82,4)	
postpubertär	2/19 (10,5)	3/17 (17,6)		2/17 (11,8)	2 (11,8)	
Keine Veränderung			15/17 (88,2)			11/17 (64,7)
Veränderung ≥ 1 Stadium			2/17 (11,8)			6/17 (35,3)
<b>Kohorte Q4W - Genitalentwicklung</b>						
präpubertär	0/18 (0,0)	0/17 (0,0)		5/12 (41,7)	1/11 (9,1)	
pubertär	14/18 (77,8)	12/17 (70,6)		4/12 (33,3)	7/11 (63,6)	
postpubertär	4/18 (22,2)	5/17 (29,4)		3/12 (25,0)	3/11 (27,3)	
Keine Veränderung			15/17 (88,2)			7/11 (63,6)
Veränderung ≥ 1 Stadium			2/17 (11,8)			4/11 (36,4)6/
<b>Kohorte Q4W - Schambehaarung</b>						

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

Tanner-Stadium	Alirocumab			Placebo		
	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)
präpubertär	2/18 (11,1)	1/17 (5,9)		6/12 (50,0)	1/11 (9,1)	
pubertär	12/18 (66,7)	10/17 (58,8)		3/12 (25,0)	7/11 (63,6)	
postpubertär	4/18 (22,2)	6/17 (35,3)		3/12 (25,0)	3/11 (27,3)	
Keine Veränderung			13/17 (76,5)			6/11 (54,5)
Veränderung ≥ 1 Stadium			4/17 (23,5)			5/11 (45,5)

N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Erhebung; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)  
Quelle: Sanofi 2022

Im Studienverlauf wurde bei fünf Jungen (14,7 %) im Alirocumab-Arm, davon drei in Kohorte Q2W und zwei in Kohorte Q4W, gegenüber Baseline eine Veränderung der Genitalentwicklung um  $\geq 1$  Stadium nach Tanner registriert. Eine Veränderung um  $\geq 1$  Stadium nach Tanner der Schambehaarung lag bei sechs Jungen (17,6 %) vor, bei zweien in Kohorte Q2W und vier in Kohorte Q4W. Im Placebo-Arm zeigten 11 Jungen (39,3 %) eine Veränderung der Genitalentwicklung (sieben in Kohorte Q2W und vier in Kohorte Q4W) sowie eine Veränderung der Schambehaarung (sechs in Kohorte Q2W und fünf in Kohorte Q4W) um  $\geq 1$  Stadium nach Tanner (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Tanner-Stadium (Mädchen) aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Tanner-Stadium	Alirocumab			Placebo		
	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)
<b>Kohorte Q2W - Brustentwicklung</b>						
präpubertär	4/30 (13,3)	4/28 (14,3)		1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	
pubertär	16/30 (53,5)	15/28 (53,6)		6/8 (75,0)	5/8 (62,5)	
postpubertär	10/30 (33,3)	9/28 (32,1)		1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	
Keine Veränderung			24/28 (85,7)			7/8 (87,5)
Veränderung ≥ 1 Stadium			4/28 (14,3)			1/8 (12,5)

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

Tanner-Stadium	Alirocumab			Placebo		
	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)	Baseline n/N (%)	Woche 24 n/N (%)	Veränderung n/N (%)
<b>Kohorte Q2W - Schambehaarung</b>						
präpubertär	7/30 (23,3)	4/28 (12,5)		1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	
pubertär	14/30 (46,7)	15/28 (53,6)		7/8 (87,5)	5/8 (62,5)	
postpubertär	9/30 (30,0)	9/28 (32,1)		0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	
Keine Veränderung			23/28 (82,1)			5/8 (62,5)
Veränderung ≥ 1 Stadium			5/28 (17,9)			3/8 (37,5)
<b>Kohorte Q4W - Brustentwicklung</b>						
präpubertär	7/34 (20,6)	2/27 (7,4)		1/15 (6,7)	1/12 (8,3)	
pubertär	13/34 (38,2)	16/27 (59,3)		8/15 (53,3)	6/12 (50,0)	
postpubertär	14/34 (41,2)	9/27 (33,3)		6/15 (40,0)	5/12 (41,7)	
Keine Veränderung			21/27 (77,8)			11/12 (91,7)
Veränderung ≥ 1 Stadium			6/27 (22,2)			1/12 (8,3)
<b>Kohorte Q4W - Schambehaarung</b>						
präpubertär	9/34 (26,5)	4/27 (14,8)		2/15 (13,3)	2/12 (16,7)	
pubertär	12/34 (35,3)	15/27 (55,6)		7/15 (46,7)	5/12 (41,7)	
postpubertär	13/34 (38,2)	8/27 (29,6)		6/15 (40,0)	5/12 (41,7)	
Keine Veränderung			22/27 (81,5)			10/12 (83,3)
Veränderung ≥ 1 Stadium			5/27 (18,5)			2/12 (16,7)
N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Erhebung; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ) Quelle: Sanofi 2022						

Im Studienverlauf wurde bei jeweils 10 Mädchen (18,2 %) im Alirocumab-Arm eine Veränderung der Brustentwicklung (vier in Kohorte Q2W und sechs in Kohorte Q4W) und eine Veränderung der Schambehaarung (jeweils fünf in beiden Kohorten), gegenüber Baseline um  $\geq 1$  Stadium nach Tanner registriert. Im Placebo-Arm zeigten zwei Mädchen (10,0 %) eine Veränderung der Brustentwicklung, jeweils eins in beiden Kohorten, und fünf eine

Veränderung der Schambehaarung, davon drei in Kohorte Q2W und zwei in Kohorte Q4W, um  $\geq 1$  Stadium nach Tanner (Tabelle 4-49).

*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.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen / Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-50: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie EFC14643)

Körpergewicht	Geschlecht	Alter	LDL-C-Wert zu Baseline
<b>LDL-C-Wert</b>			
•	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin Quelle: Sanofi 2021c			

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-51 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-51: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für Studie EFC14643 und Subgruppenmerkmale

Körpergewicht <sup>a</sup>		Geschlecht		Alter		LDL-C-Wert zu Baseline	
Kohorte Q2W	Kohorte Q4W	Kohorte Q2W	Kohorte Q4W	Kohorte Q2W	Kohorte Q4W	Kohorte Q2W	Kohorte Q4W
<b>LDL-C-Wert</b>							
p=0,3529	p=0,9062	p=0,3459	p=0,8017	p=3460	p=0,8221	p=0,2315	p=0,0323
<p>a: Stratifikation gemäß IVRS</p> <p>Zur Bestimmung, ob eine Interaktion vorliegt, wurde gemäß des Studienprotokolls der Studie EFC14643 ein einseitiger p-Wert herangezogen (<math>p &lt; 0,025</math>)</p> <p>IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem (<i>interactive voice response system</i>); LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin</p> <p>Quelle: Sanofi 2022</p>							

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Veränderung des LDL-C-Wertes aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes für Kohorte Q2W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Subgruppe	Alirocumab		Placebo		Alirocumab vs. Placebo	
	n/N	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)	n/N	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)	LS-MWD [97,5 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest
<b>Körpergewicht (kg)</b>						
< 50	25/49	-35,5 (4,8)	13/25	12,9 (6,4)	-48,4 [-66,4; -30,4]	0,3529
≥ 50	24/49	-31,7 (4,8)	12/25	6,2 (6,6)	-37,9 [-56,3; -19,5]	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	19/49	-40,0 (5,4)	17/25	10,0 (5,5)	-50,0 [-67,6; -32,5]	0,3459
Weiblich	30/49	-29,7 (4,2)	8/25	8,8 (8,2)	-38,5 [-59,7; -17,3]	
<b>Alter (Jahre)</b>						
< 12	19/49	-42,5 (6,1)	6/25	7,5 (9,9)	-50,1 [-74,3; -25,9]	0,3460
≥ 12	30/49	-27,9 (4,8)	19/25	10,4 (5,3)	-38,2 [-53,7; -22,7]	
<b>LDL-C-Wert zu Baseline (mg/dl)</b>						
< 160	29/49	-31,1 (5,2)	11/25	5,0 (7,7)	-36,2 [-55,0; -17,3]	0,2315
≥ 160	20/49	-37,0 (6,4)	14/25	13,3 (6,9)	-50,3 [-68,8; -31,7]	
Die Analysen basieren auf einem MMRM.						
a: Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, der Randomisierungsstrata für Subgruppenmerkmal gemäß IVRS, des Zeitpunkts, der Interaktion aus Behandlung und Zeitpunkt, Strata und Zeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Zeitpunkt, Behandlung und Subgruppenmerkmal und Behandlungs und Subgruppenmerkmal und Zeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten des LDL-C-Wertes zu Baseline und der Interaktion aus Baselinewert und Zeitpunkt.						
ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem ( <i>interactive voice response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> ); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz ( <i>least square-mean value difference</i> ); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte ( <i>mixed model for repeated measures</i> ); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und einer Post-Baseline-Erhebung in wenigstens einem Analysefenster des Modells; q2w: alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> )						
Quelle: Sanofi 2022						

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung des LDLC-Wertes für Kohorte Q4W aus RCT (Studie EFC14643) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Subgruppe	Alirocumab		Placebo		Alirocumab vs. Placebo	
	n/N	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)	n/N	Veränderung zu Woche 24 LS-MW (SE)	LS-MWD [97,5 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest
<b>Körpergewicht (kg)</b>						
< 50	19/52	-41,8 (6,0)	9/27	-8,1 (9,1)	-33,7 [-58,5; -8,9]	0,9062
≥ 50	31/52	-36,2 (4,6)	17/27	-4,0 (6,2)	-32,1 [-49,7; -14,6]	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	18/52	-37,2 (6,1)	11/27	-2,7 (7,8)	-34,5 [-57,1; -12,0]	0,8017
Weiblich	32/52	-38,8 (4,6)	15/27	-7,5 (6,8)	-31,3 [-50,1; -12,5]	
<b>Alter (Jahre)</b>						
< 12	19/52	-38,7 (7,6)	9/27	-82, (10,1)	-30,5 [-57,0; -4,0]	0,8221
≥ 12	31/52	-38,0 (5,4)	17/27	-4,3 (6,3)	-33,7 [-51,2; -16,1]	
<b>LDL-C-Wert zu Baseline (mg/dl)</b>						
< 160	23/52	-43,9 (6,2)	10/27	5,3 (9,2)	-49,3 [-71,7; -26,8]	0,0323
≥ 160	27/52	-33,1 (5,7)	16/27	-11,6 (6,8)	-21,5 [-39,7; -3,3]	
Die Analysen basieren auf einem MMRM.						
a: Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, der Randomisierungsstrata für Subgruppenmerkmal gemäß IVRS, des Zeitpunkts, der Interaktion aus Behandlung und Zeitpunkt, Strata und Zeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Zeitpunkt, Behandlung und Subgruppenmerkmal und Behandlungs- und Subgruppenmerkmal und Zeitpunkt sowie die kontinuierlichen festen Kovariaten des LDL-C-Wertes zu Baseline und der Interaktion aus Baselinewert und Zeitpunkt.						
ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem ( <i>interactive voice response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> ); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz ( <i>least square-mean value difference</i> ); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte ( <i>mixed model for repeated measures</i> ); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und einer Post-Baseline-Erhebung in wenigstens einem Analysefenster des Modells; q4w: alle 4 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> )						
Quelle: Sanofi 2022						

Für beide Kohorten ergaben sich für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe signifikante Interaktionen (Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53).

Im Rahmen der Studie EFC14643 waren Subgruppenanalysen ausschließlich für den primären Endpunkt, Veränderung des LDL-C-Wertes, a priori geplant (Sanofi 2021c). Da Subgruppenanalysen für keine weiteren Endpunkte post-hoc durchgeführt wurden, beschränkt sich die Darstellung im vorliegenden Dossier auf den primären Endpunkt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
ja (Sanofi 2021a)	ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2023) EU-CTR (EU-CTR 2023) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023)	nein	nein

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Zur Identifizierung relevanter Publikationen für einen indirekten Vergleich wurden am 10. Oktober 2023 systematische bibliografische Literaturrecherchen und am 16. Oktober 2023 Recherchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT durchgeführt. Die vollständigen Suchprofile befinden sich in Anhang 4-A (4-A2) und in Anhang 4-B (4-B2). Es konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden (Anhang 4-C, Anhang 4-D).

Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern ein Einschlusskriterium für alle Patienten der klinischen Phase III-Studie EFC14643 war. Somit lassen sich keine indirekten Vergleiche in der Patientenpopulation pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, durchführen. Gleichmaßen ist ein indirekter Vergleich gegenüber LDL-Apherese nicht möglich, da diese Therapieoption eine „ultima ratio“ darstellt und keine Daten aus RCTs mit pädiatrischer Population für diese Therapieoption verfügbar sind.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im vorliegenden Abschnitt 4.3.2.1 wird verzichtet.

#### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Es wurde keine RCT im AWG identifiziert, die Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer LMT, zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit HeFH mit den Therapieoptionen der ZVT, einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für Patienten, bei denen diätetische

und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, vergleicht. Die ZVT-Optionen entsprechen den in der ZVT-Synopse des G-BA im Verfahren zu Evolocumab im AWG HeFH, 10-17 Jahre festgelegten zweckmäßigen Therapieoptionen im AWG. Da seit dem Evolocumab-Verfahren keine neue Evidenz im AWG verfügbar ist und sich der wissenschaftliche Kenntnisstand nicht verändert hat, wurden diese Therapieoptionen auch für Alirocumab im vorliegenden AWG als ZVT betrachtet. Ein indirekter Vergleich gegen die oben genannten Therapieoptionen der ZVT war nicht möglich, da eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern ein Einschlusskriterium für alle Patienten der klinischen Phase III-Studie EFC14643 war. Somit lassen sich keine indirekten Vergleiche in der Patientenpopulation pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden durchführen. Gleichmaßen ist ein indirekter Vergleich gegenüber LDL-Apherese nicht möglich, da diese Therapieoption eine „ultima ratio“ darstellt und keine Daten aus RCTs mit Kindern für diese Therapieoption verfügbar sind.

Bei der unter Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Studie EFC14643 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie an Kindern und Jugendlichen zwischen 8 und 17 Jahren mit diagnostizierter HeFH. Es wurden jeweils circa 75 Patienten zuerst in die Kohorte Q2W und anschließend in die Kohorte Q4W in einem 1:1 Zuteilungsverhältnis randomisiert. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten 2:1 zwischen dem Alirocumab-Arm und dem Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach früherer Teilnahme an der DFI14223-Studie (ja oder nein) und dem Ausgangs-Körpergewicht ( $< 50$  oder  $\geq 50$  kg) für die Kohorte Q2W. Die Patienten der Kohorte Q4W wurden nach Ausgangs-Körpergewicht ( $< 50$  oder  $\geq 50$  kg) stratifiziert (Sanofi 2021a). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund des Studiendesigns sowie aufgrund des betrachteten Patientenkollektives auf Aussagen zum Nutzen von Alirocumab im vorliegenden AWG limitiert. Die Studie EFC14643 ermöglicht keinen Vergleich von Alirocumab gegenüber den Therapieoptionen der ZVT.

**Daher wird die Studie EFC14643 nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen, sondern ausschließlich ergänzend dargestellt. Zusammenfassend wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im vorliegenden AWG gegenüber der ZVT identifiziert.**

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau*

*der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

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

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

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

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

Der medizinische Nutzen von Alirocumab ist mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Es konnte keine RCT im AWG identifiziert werden, die Alirocumab mit den aktuellen Therapieoptionen der ZVT, einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, vergleicht. Auch ein indirekter Vergleich war nicht möglich.

In Modul 4.3 wurde der Nutzen von Alirocumab im AWG, nachgewiesen durch die Zulassungsstudie EFC14643, dargestellt, um den Vorteil von Alirocumab für Patienten im AWG darzulegen. Mit Alirocumab ist für pädiatrische Patienten ab 8 Jahren mit HeFH eine bedeutende Therapieoption hinzugekommen. Insbesondere für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurde, waren bislang die weiteren verfügbaren Therapieoptionen äußerst limitiert. Gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellt die

Lipidapherese als „ultima ratio“ zur Senkung der LDL-C-Werte die einzige nachweislich wirksame Therapieoption für diese pädiatrischen Patienten dar. In der Regel erfolgt diese mit einer extrakorporalen Therapie (Blutwäsche) pro Woche und wird nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Dies bedeutet einen großen logistischen Aufwand und eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Kinder. In der klinischen Phase III-Studie EFC14643 konnte anhand von insgesamt 153 pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden, dass eine wirksame Kontrolle des LDL-C Werts mit Alirocumab erreicht werden kann. In der Q2W Kohorte konnte der LDL-C-Werte um 33,6 % (auf 113,1 mg/dl) im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 24 in dem Alirocumab-Arm gesenkt werden. Im Vergleich dazu stieg dieser Lipidparameter um 9,7 % (auf 186,1 mg/dl) in dem Placebo-Arm an. Eine ähnliche Senkung konnte in der Q4W Kohorte erreicht werden. Dort wurde der LDL-C-Wert zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert um 38,2 % (auf 109,9 mg/dl) im Interventionsarm gesenkt. Im Gegensatz dazu erreichten die Patienten im Placebo-Arm eine Senkung um 4,4 % (auf 161,3 mg/dl). Die Senkung des LDL-C Wert stellt das wesentliche Therapieziel in dieser Patientenpopulation dar, da mit einer effektiven Kontrolle des LDL-C-Werts das Risiko für sehr viel später auftretende Folgeerkrankungen reduziert werden kann (Parhofer 2016). Da die HeFH bei pädiatrischen Patienten keine akuten Symptome verursacht, kann das Erreichen des Therapieziels auch nicht anhand von Verbesserungen in Morbidität und Lebensqualität erfasst werden. Die Studie EFC14643 zeigte außerdem ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Alirocumab.

**Insgesamt ist eine Herleitung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber den Therapieoptionen der ZVT auf Basis der verfügbaren Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen von Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer LMT, zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit HeFH gegenüber den Therapieoptionen der ZVT, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, wird nicht abgeleitet und nicht beansprucht.**

#### **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 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <b>nicht</b> ausgeschöpft wurden	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

---

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

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. American Academy of Pediatrics (AmAcPed) 1998. *Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood.* Pediatrics 101 (1 Pt 1), S. 141–147.
2. Amgen GmbH (Amgen) 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Evolocumab (Repatha®): Modul 3 A Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer familiären heterozygoten Hypercholesterinämie (HeFH).* Stand: 21.12.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5366/2021\\_12\\_21\\_Modul3A\\_Evolocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5366/2021_12_21_Modul3A_Evolocumab.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
3. Assmann G., Schulte H. und Cullen, P. 1997. *New and classical risk factors--the Münster heart study (PROCAM).* European journal of medical research 2 (6), S. 237–242.
4. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2023. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V: Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197.* Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 03.11.2023.
5. ClinicalTrials.gov 2023. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.* Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03510884?cond=An%20Efficacy%20and%20Safety%20Study%20of%20Alirocumab%20in%20Children%20and%20Adolescents%20With%20Heterozygous%20Familial%20Hypercholesterolemia&rank=1>, abgerufen am: 10.10.2023.
6. Cogstate Ltd 2023. *Digital Cognitive Assessment.* Verfügbar unter: <https://www.cogstate.com/digital-cognitive-assessment/>, abgerufen am: 28.09.2023.
7. Cohen J. C., Boerwinkle E., Mosley T. H. und Hobbs, Helen H. 2006. *Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease.* The New England journal of medicine 354 (12), S. 1264–1272.
8. EU-CTR 2023. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.* Verfügbar

- unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001903-60/DE>, abgerufen am: 10.10.2023.
9. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-chmp-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-chmp-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid_en.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
  10. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders-revision-3_en.pdf), abgerufen am: 10.10.2023.
  11. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Praluent: EPAR - Product Information*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 03.11.2023.
  12. Friedewald W. T., Levy R. I. und Fredrickson, D. S. 1972. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. *Clinical chemistry* 18 (6), S. 499–502.
  13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre): Vom: 16. Juni 2022*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_D-758\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-758_TrG.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
  14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 22. Juli 2023*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO\\_2023-04-20\\_iK\\_2023-07-22.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
  15. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M., Rader D. J., Robinson J. G., Daniels S. R., Gidding S. S., Ferranti S. D. de, Ito M. K., McGowan M. P., Moriarty P. M., Cromwell W. C., Ross J. L. und Ziajka, Paul E. 2011. *Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *Journal of clinical lipidology* 5 (3 Suppl), S. S1-8.
  16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Allgemeine Methoden Version 7.0: vom 19.09.2023*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
  17. Kavey R.-E. W., Allada V., Daniels S. R., Hayman L. L., McCrindle B. W., Newburger J. W., Parekh R. S. und Steinberger, Julia 2006. *Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism,*

*High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics.* *Circulation* 114 (24), S. 2710–2738.

18. McCrindle B. W., Urbina E. M., Dennison B. A., Jacobson M. S., Steinberger J., Rocchini A. P., Hayman L. L. und Daniels, Stephen R. 2007. *Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing.* *Circulation* 115 (14), S. 1948–1967.
19. McGill H. C., McMahan C. A. und Gidding, Samuel S. 2008. *Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study.* *Circulation* 117 (9), S. 1216–1227.
20. McKenney J. M., Koren M. J., Kereiakes D. J., Hanotin C., Ferrand A.-C. und Stein, Evan A. 2012. *Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy.* *Journal of the American College of Cardiology* 59 (25), S. 2344–2353.
21. National Cholesterol Education Program (NCEP) 1992. *Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents.* *Pediatrics* 89 (3), S. 495–501.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008. *Familial hypercholesterolaemia: identification and management.* Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005>, abgerufen am: 02.11.2023.
23. Parhofer K. G. 2016. *The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism.* *Deutsches Arzteblatt international* 113 (15), S. 261–268.
24. Ramaswami U., Futema M., Bogsrud M. P., Holven K. B., van Roeters Lennep J., Wiegman A., Descamps O. S., Vrablik M., Freiburger T., Dieplinger H., Greber-Platzer S., Hanauer-Mader G., Bourbon M., Drogari E. und Humphries, Steve E. 2020. *Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries.* *Atherosclerosis* 292 (n.a.), S. 178–187.
25. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Amended Clinical Trial Protocol 03 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study followed by an open label treatment period to evaluate the efficacy and safety of alirocumab in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia STUDY NUMBER: EFC14643. Data on file.*
26. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Data Monitoring Comitee for pediatric studies (DMC-P) Charta,*
27. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021c. *Statistical Analysis Plan,*
28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2022. *Clinical Study Report. A randomized, double-blind, placebo-controlled study followed by an open label treatment period to evaluate the efficacy and safety of alirocumab in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia,*

29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation: Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze*. Stand: November 2023,
30. Sharrett A. R., Ballantyne C. M., Coady S. A., Heiss G., Sorlie P. D., Catellier D. und Patsch, W. 2001. *Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Circulation* 104 (10), S. 1108–1113.
31. Stamler J., Daviglius M. L., Garside D. B., Dyer A. R., Greenland P. und Neaton, J. D. 2000. *Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity*. *JAMA* 284 (3), S. 311–318.
32. Steinberg D. und Witztum, Joseph L. 2009. *Inhibition of PCSK9: a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (24), S. 9546–9547.
33. The Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC) 2009. *Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease*. *Journal of the American Medical Association* 302 (18), S. 1993–2000.
34. WHO-ICTRP 2023. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510884>, abgerufen am: 10.10.2023.
35. Wiegman A., Gidding S. S., Watts G. F., Chapman M. J., Ginsberg H. N., Cuchel M., Ose L., Averna M., Boileau C., Borén J., Bruckert E., Catapano A. L., Defesche J. C., Descamps O. S., Hegele R. A., Hovingh G. K., Humphries S. E., Kovanen P. T., Kuivenhoven J. A., Masana L., Nordestgaard B. G., Pajukanta P., Parhofer K. G., Raal F. J., Ray K. K., Santos R. D., Stalenhoef A. F. H., Steinhagen-Thiessen E., Stroes E. S., Taskinen M.-R., Tybjærg-Hansen A. und Wiklund, Olov 2015. *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment*. *European heart journal* 36 (36), S. 2425–2437.
36. Wilson P. W., D'Agostino R. B., Levy D., Belanger A. M., Silbershatz H. und Kannel, W. B. 1998. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation* 97 (18), S. 1837–1847.
37. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 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* 94 (4), S. 451–455.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

## **Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

### **Suche nach Studien für die Teilpopulation E1 und E2**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to October 6, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	27332
2	hypercholester*.mp.	52871
3	elevated cholesterol*.mp.	1393
4	exp *cholesterol/	70504
5	cholesterol.ti,ab.	275744
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	131641
7	or/1-6	349793
<b>Intervention</b>		
8	alirocumab.mp.	958
9	praluent.mp.	47
10	REGN727.mp.	24
11	REGN-727.mp.	3
12	REGN 727.mp.	3
13	SAR236553.mp.	21
14	SAR2-36553.mp.	0
15	SAR2 36553.mp.	0
16	or/8-15	970
<b>Studientyp</b>		
17	randomized controlled trial.pt.	601211
18	randomized.mp.	1037564
19	placebo.mp.	249952
20	or/17-19	1108290
<b>Population</b>		
21	exp child/	2165367
22	child*.mp	2779826
23	exp adolescent/	2223326
24	adolescent*.mp	2303101
25	p*ediatric.mp	458970

26	or/21-25	4037100
<b>Zusammenführung</b>		
27	7 and 16 and 20 and 26	11
28	remove duplicates from 27	11

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2023 Week 40	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	71985
2	hypercholester*.mp.	81871
3	elevated cholesterol*.mp.	1613
4	exp *cholesterol/	45104
5	cholesterol.ti,ab.	303818
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	166836
7	or/1-6	405585
<b>Intervention</b>		
8	exp alirocumab/	2633
9	alirocumab.mp.	2764
10	praluent.mp.	180
11	REGN727.mp.	50
12	REGN-727.mp.	132
13	REGN 727.mp.	132
14	SAR236553.mp.	43
15	SAR-236553.mp.	105
16	SAR 236553.mp.	105
17	or/8-16	2803
<b>Studientyp</b>		
18	random*.tw.	1841922
19	placebo*.mp.	447268
20	double-blind*.tw.	199409
21	or/18-20	2054274
<b>Population</b>		
22	exp child/	2387420
23	child*.mp	2559488
24	exp adolescent/	1439246
25	adolescent*.mp	1522812
26	p*ediatic.mp	669527

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

27	or/22-26	3711704
<b>Zusammenführung</b>		
28	7 and 17 and 21 and 27	19
29	remove duplicates from 28	19

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	September 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	4303
2	hypercholester*.mp.	8879
3	elevated cholesterol*.mp.	247
4	exp *cholesterol/	3309
5	cholesterol.ti,ab.	37148
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	27846
7	or/1-6	45644
<b>Intervention</b>		
8	alirocumab.mp.	441
9	praluent.mp	11
10	(REGN 727 or REGN727 or REGN-727).mp.	63
11	(SAR 236553 or SAR236553 or SAR-236553).mp.	63
12	8 or 9 or 10 or 11	462
<b>Population</b>		
13	exp child/	77203
14	child*.mp	192112
15	exp adolescent/	125141
16	adolescent*.mp	157067
17	p*ediatric.mp	40850
18	or/13-17	300404
<b>Zusammenführung</b>		
19	7 and 12 and 18	13
20	remove duplicates from 19	13

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	2005 to October 4, 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	hypercholester*.mp	158
2	cholesterol*.mp	609
3	(LDL or LDL-C or LDLC or (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	61
4	lipoprotein*.mp.	327
5	1 or 2 or 3 or 4	718
<b>Intervention</b>		
6	alirocumab.mp.	3
7	praluent.mp	1
8	(REGN 727 or REGN727 or REGN-727).mp.	1
9	(SAR 236553 or SAR236553 or SAR-236553).mp.	1
10	6 or 7 or 8 or 9	3
<b>Population</b>		
11	child*.mp	5942
12	adolescent*.mp	1789
13	p*ediatric.mp	2162
14	or/11-13	6351
<b>Zusammenführung</b>		
15	5 and 10 and 14	1
16	remove duplicates from 15	1

**Anhang: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

**Suche nach Studien mit Alirocumab für die Teilpopulationen E1 und E2**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to October 09, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	27334
2	hypercholester*.mp.	52889
3	elevated cholesterol*.mp.	1394
4	exp *cholesterol/	70505
5	cholesterol.ti,ab.	275870
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	131709
7	or/1-6	349944
<b>Intervention</b>		
8	alirocumab.mp.	958
9	praluent.mp.	47
10	REGN727.mp.	24
11	REGN-727.mp.	3
12	REGN 727.mp.	3
13	SAR236553.mp.	21
14	SAR2-36553.mp.	0
15	SAR2 36553.mp.	0
16	or/8-15	970
<b>Studientyp</b>		
17	randomized controlled trial.pt.	601379
18	randomized.mp.	1038178
19	placebo.mp.	250071
20	or/17-19	1108940
<b>Population</b>		
21	exp child/	2165869
22	child*.mp	2780879
23	exp adolescent/	2223665
24	adolescent*.mp	2303580
25	p*ediatric.mp	459351

26	or/21-25	4038488
<b>Zusammenführung</b>		
27	7 and 16 and 20 and 26	11
28	remove duplicates from 27	11

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1996 to 2023 Week 40	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	71985
2	hypercholester*.mp.	81871
3	elevated cholesterol*.mp.	1613
4	exp *cholesterol/	45104
5	cholesterol.ti,ab.	303818
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	166836
7	or/1-6	405585
<b>Intervention</b>		
8	exp alirocumab/	2633
9	alirocumab.mp.	2764
10	praluent.mp.	180
11	REGN727.mp.	50
12	REGN-727.mp.	132
13	REGN 727.mp.	132
14	SAR236553.mp.	43
15	SAR-236553.mp.	105
16	SAR 236553.mp.	105
17	or/8-16	2803
<b>Studientyp</b>		
18	random*.tw.	1841922
19	placebo*.mp.	447268
20	double-blind*.tw.	199409
21	or/18-20	2054274
<b>Population</b>		
22	exp child/	2387420
23	child*.mp	2559488
24	exp adolescent/	1439246
25	adolescent*.mp	1522812
26	p*ediatic.mp	669527

27	or/22-26	3711704
<b>Zusammenführung</b>		
28	7 and 17 and 21 and 27	19
29	remove duplicates from 28	19

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	September 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	4303
2	hypercholester*.mp.	8879
3	elevated cholesterol*.mp.	247
4	exp *cholesterol/	3309
5	cholesterol.ti,ab.	37148
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	27846
7	or/1-6	45644
<b>Intervention</b>		
8	alirocumab.mp.	441
9	praluent.mp	11
10	(REGN 727 or REGN727 or REGN-727).mp.	63
11	(SAR 236553 or SAR236553 or SAR-236553).mp.	63
12	8 or 9 or 10 or 11	462
<b>Population</b>		
13	exp child/	77203
14	child*.mp	192112
15	exp adolescent/	125141
16	adolescent*.mp	157067
17	p*ediatic.mp	40850
18	or/13-17	300404
<b>Zusammenführung</b>		
19	7 and 12 and 18	13
20	remove duplicates from 19	11

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	2005 to October 4, 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	hypercholester*.mp	158
2	cholesterol*.mp	609
3	(LDL or LDL-C or LDLC or (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	61
4	lipoprotein*.mp.	327
5	1 or 2 or 3 or 4	718
<b>Intervention</b>		
6	alirocumab.mp.	3
7	praluent.mp	1
8	(REGN 727 or REGN727 or REGN-727).mp.	1
9	(SAR 236553 or SAR236553 or SAR-236553).mp.	1
10	6 or 7 or 8 or 9	3
<b>Population</b>		
11	child*.mp	5942
12	adolescent*.mp	1789
13	p*ediatric.mp	2162
14	or/11-13	6351
<b>Zusammenführung</b>		
15	5 and 10 and 14	1
16	remove duplicates from 15	1

## **Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E1**

<b>Datenbankname</b>		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
<b>Suchoberfläche</b>		Ovid
<b>Datum der Suche</b>		10.10.2023
<b>Zeitsegment</b>		1946 to October 09, 2023
<b>Suchfilter</b>		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	27334
2	hypercholester*.mp.	52889
3	elevated cholesterol*.mp.	1394
4	exp *cholesterol/	70505
5	cholesterol.ti,ab.	275870
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	131709
7	or/1-6	349944
<b>Intervention</b>		
8	statin*.mp	53165
9	exp statin/	47006
10	cholesterol absorption inhibitor*.mp	451
11	anion exchange*.mp	22510
12	or/8-11	94729
<b>Studientyp</b>		
13	randomized controlled trial.pt.	601379
14	randomized.mp.	1038178
15	placebo.mp.	250071
16	or/13-15	1108940
<b>Population</b>		
17	exp child/	2165869
18	child*.mp	2780879
19	exp adolescent/	2223665
20	adolescent*.mp	2303580
21	p*ediatric.mp	459351
22	or/17-21	4038488
<b>Zusammenführung</b>		
23	7 and 12 and 16 and 22	398
24	remove duplicates from 23	398

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1996 to 2023 Week 40	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	71985
2	hypercholester*.mp.	81871
3	elevated cholesterol*.mp.	1613
4	exp *cholesterol/	45104
5	cholesterol.ti,ab.	303818
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	166836
7	or/1-6	405585
<b>Intervention</b>		
8	statin*.mp	91390
9	exp statin/	5806
10	cholesterol absorption inhibitor*.mp	713
11	anion exchange*.mp	21518
12	or/8-11	113190
<b>Studientyp</b>		
13	random*.tw.	1841922
14	placebo*.mp.	447268
15	double-blind*.tw.	199409
16	or/13-15	2054274
<b>Population</b>		
17	exp child/	2387420
18	child*.mp	2559488
19	exp adolescent/	1439246
20	adolescent*.mp	1522812
21	p*ediatric.mp	669527
22	or/17-21	3711704
<b>Zusammenführung</b>		
23	7 and 12 and 16 and 22	242
24	remove duplicates from 23	803

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	September 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	4303
2	hypercholester*.mp.	8879
3	elevated cholesterol*.mp.	247
4	exp *cholesterol/	3309
5	cholesterol.ti,ab.	37148
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*).ti,ab.	27846
7	or/1-6	45644
<b>Intervention</b>		
8	statin*.mp	11318
9	exp statin/	7842
10	cholesterol absorption inhibitor*.mp	129
11	anion exchange*.mp	96
12	or/8-11	15078
<b>Population</b>		
13	exp child/	77203
14	child*.mp	192112
15	exp adolescent/	125141
16	adolescent*.mp	157067
17	p*ediatric.mp	40850
18	or/13-17	300404
<b>Zusammenführung</b>		
19	7 and 12 and 18	455
20	remove duplicates from 20	431

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	2005 to October 4, 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	hypercholester*.mp.	158
2	elevated cholesterol*.mp.	11
3	cholesterol.ti,ab.	107
4	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	61
5	or/1-4	220
<b>Intervention</b>		
6	statin*.mp	861
7	cholesterol absorption inhibitor*.mp	7
8	anion exchange*.mp	9
9	or/6-8	864
<b>Population</b>		
10	child*.mp	5942
11	adolescent*.mp	1789
12	p*ediatric.mp	2162
13	or/10-12	6351
<b>Zusammenführung</b>		
14	5 and 9 and 13	36
15	remove duplicates from 14	36

## **Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E2**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to October 09, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	27334
2	hypercholester*.mp.	52889
3	elevated cholesterol*.mp.	1394
4	exp *cholesterol/	70505
5	cholesterol.ti,ab.	275870
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	131709
7	or/1-6	349944
<b>Intervention</b>		
8	LDL-apheres\$.ti,ab.	900
9	LDL apheres\$.ti,ab.	900
10	\$apheresis.ti,ab.	8048
11	apheres\$.ti,ab.	8179
12	apheres\$.mp	8476
13	plasmapheres\$.mp	14450
14	exp plasma exchange/	7249
15	exp hemofiltration/	7222
16	or/8-15	34722
<b>Studientyp</b>		
17	randomized controlled trial.pt.	601379
18	randomized.mp.	1038178
19	placebo.mp.	250071
20	or/17-19	1108940
<b>Population</b>		
21	exp child/	2165869
22	child*.mp	2780879
23	exp adolescent/	2223665
24	adolescent*.mp	2303580
25	p*ediatric.mp	459351

26	or/21-25	4038488
<b>Zusammenführung</b>		
27	7 and 16 and 20 and 26	25
28	remove duplicates from 27	25

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1996 to 2023 Week 40	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	71985
2	hypercholester*.mp.	81871
3	elevated cholesterol*.mp.	1613
4	exp *cholesterol/	45104
5	cholesterol.ti,ab.	303818
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	166836
7	or/1-6	405585
<b>Intervention</b>		
8	LDL-apheres\$.ti,ab.	1041
9	LDL apheres\$.ti,ab.	1041
10	\$apheresis.ti,ab.	17014
11	apheres\$.ti,ab.	17288
12	apheres\$.mp	22175
13	plasmapheres\$.mp	36289
14	exp plasma exchange/	12253
15	exp hemofiltration/	8708
16	or/8-15	74124
<b>Studientyp</b>		
17	random*.tw.	1841922
18	placebo*.mp.	447268
19	double-blind*.tw.	199409
20	or/17-19	2054274
<b>Population</b>		
21	exp child/	2387420
22	child*.mp	2559488
23	exp adolescent/	1439246
24	adolescent*.mp	1522812
25	p*ediatric.mp	669527
26	or/21-25	3711704

<b>Zusammenführung</b>		
27	7 and 16 and 20 and 26	47
28	remove duplicates from 27	47

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	September 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp Hypercholesterolemia/	4303
2	hypercholester*.mp.	8879
3	elevated cholesterol*.mp.	247
4	exp *cholesterol/	3309
5	cholesterol.ti,ab.	37148
6	(LDL OR LDL-C OR LDLC OR (low adj3 lipoprotein*).ti,ab.	27846
7	or/1-6	45644
<b>Intervention</b>		
8	LDL-apheres\$.ti,ab.	109
9	LDL apheres\$.ti,ab.	109
10	\$apheresis.ti,ab.	1199
11	apheres\$.ti,ab.	1226
12	apheres\$.mp	1288
13	plasmapheres\$.mp	858
14	exp plasma exchange/	295
15	exp hemofiltration/	773
16	or/8-15	3028
<b>Population</b>		
17	exp child/	77203
18	child*.mp	192112
19	exp adolescent/	125141
20	adolescent*.mp	157067
21	p*ediatric.mp	40850
22	or/17-21	300404
<b>Zusammenführung</b>		
23	7 and 16 and 22	34
24	remove duplicates from 23	34

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	2005 to October 4, 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	hypercholester*.mp	158
2	cholesterol*.mp	609
3	(LDL or LDL-C or LDLC or (low adj3 lipoprotein*)).ti,ab.	61
4	lipoprotein*.mp.	327
5	1 or 2 or 3 or 4	718
<b>Intervention</b>		
6	\$apheresis.ti,ab.	9
7	apheres\$.ti,ab.	9
8	apheres\$.mp	45
9	plasmapheres\$.mp	58
10	6 or 7 or 8 or 9	95
<b>Population</b>		
11	child*.mp	5942
12	adolescent*.mp	1789
13	p*ediatric.mp	2162
14	or/11-13	6351
<b>Zusammenführung</b>		
15	5 and 10 and 14	2
16	remove duplicates from 15	2

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Suche nach Studien für die Teilpopulation E1 und E2**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	"Familial Hypercholesterolemia" [Condition or disease] AND (alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553) [other terms]
<b>Treffer</b>	18

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	("Familial Hypercholesterolemia") AND (alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553)
<b>Treffer</b>	21

<b>Studienregister</b>	ICTRP (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	("Familial Hypercholesterolemia") AND (alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553)
<b>Treffer</b>	103

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

##### Suche nach Studien mit Alirocumab für die Teilpopulation E1 und E2

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	"Familial Hypercholesterolemia" [Condition or disease] AND (alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553) [other terms]
<b>Treffer</b>	18

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	("Familial Hypercholesterolemia") AND (alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553)
<b>Treffer</b>	21

<b>Studienregister</b>	ICTRP (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	("Familial Hypercholesterolemia") AND (alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553)
<b>Treffer</b>	103

### Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E1

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	"Familial Hypercholesterolemia" [Condition or disease] AND (statin OR Colestyramin OR Colestyramine OR Questran OR cholamine OR Cholybar OR Ezetimib OR Ezetimibe OR Ezetimibum OR SCH58235 OR SCH-58235 OR "SCH5 8235" OR MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653 OR C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24) [other terms]
<b>Treffer</b>	76

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	("Familial Hypercholesterolemia") AND (statin OR Colestyramin OR Colestyramine OR Questran OR cholamine OR Cholybar OR Ezetimib OR Ezetimibe OR Ezetimibum OR SCH58235 OR SCH-58235 OR "SCH5 8235" OR MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653 OR C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24)
<b>Treffer</b>	60

---

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

<b>Studienregister</b>	ICTRP (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	("Familial Hypercholesterolemia") AND (statin OR Colestyramin OR Colestyramine OR Questran OR cholamine OR Cholybar OR Ezetimib OR Ezetimibe OR Ezetimibum OR SCH58235 OR SCH-58235 OR "SCH5 8235" OR MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653 OR C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24)
<b>Treffer</b>	44

### Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E2

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	"Familial Hypercholesterolemia" [Condition or disease] AND (LDL-aphereses OR LDL-apheresis OR "LDL aphereses" OR "LDL apheresis" OR aphereses OR apheresis OR plasmaphereses OR plasmapheresis OR plasma exchange OR hemofiltration) [other terms]
<b>Treffer</b>	17

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	
<b>Treffer</b>	89

<b>Studienregister</b>	ICTRP (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search – other terms
<b>Suchstrategie</b>	("Familial Hypercholesterolemia") AND (LDL-aphereses OR LDL-apheresis OR "LDL aphereses" OR "LDL apheresis" OR aphereses OR apheresis OR plasmaphereses OR plasmapheresis OR plasma exchange OR hemofiltration)
<b>Treffer</b>	10

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-2)
1	ClinicalTrialsGOV 2023. An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03510884">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03510884</a> , abgerufen am: 25.10.2023.	A3
2	Rey J., Poitiers F., Paehler T. et al. 2016. Relationship Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Free Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, and Alirocumab Levels After Different Lipid-Lowering Strategies. Journal of the American Heart Association 5 (6), S. e003323.	A1

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

##### Suche nach Studien mit Alirocumab für die Teilpopulation E1 und E2

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-3)
1	ClinicalTrialsGOV 2023. An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03510884">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03510884</a> , abgerufen am: 25.10.2023.	A1

##### Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E1

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
2	Anonym 2003. Start statins in children with FH. Pharmaceutical Journal 271 (7276), S. 702.	A8
3	Anonymous 2004. Statins safe and effective for children. Pharmaceutical Journal 273 (7309), S. 106.	A2

4	Avis H. J., Hutten B. A., Gagné C. et al. 2010. <i>Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia</i> . Journal of the American College of Cardiology 55 (11), S. 1121–1126.	A6
5	Bakker H. D. 2002. Early statin therapy induces complete normalization of endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. Journal of inherited metabolic disease 25 (1), S. 158.	A3
6	Braamskamp M. J. A. M., Kastelein J. J. P., Kusters D. M. et al. 2016. <i>Statin Initiation During Childhood in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Cardiovascular Risk</i> . Journal of the American College of Cardiology 67 (4), S. 455–456.	A2
7	Braamskamp M. J. A. M., Tsimikas S., Wiegman A. et al. 2013. <i>Statin therapy and secretory phospholipase A<sub>2</sub> in children with heterozygous familial hypercholesterolemia</i> . Atherosclerosis 229 (2), S. 404–407.	A2
8	Carreau V., Girardet J-P. und Bruckert E. 2011. <i>Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia: efficacy and tolerability</i> . Paediatric drugs 13 (4), S. 267–275.	A3
9	ClinicalTrialsGOV 2008. <i>PLUTO: Pediatric Lipid-redUction Trial of rOsuvastatin</i> . Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00355615?term=PLUTO:%20Pediatric%20Lipid-redUction%20Trial%20of%20Rosuvastatin&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00355615?term=PLUTO:%20Pediatric%20Lipid-redUction%20Trial%20of%20Rosuvastatin&amp;rank=1</a> , abgerufen am: 25.10.2023.	A2
10	Couture P., Brun L. D., Szots F. et al. 1998. <i>Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia</i> . Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 18 (6), S. 1007–1012.	A6
11	de Jongh S. de und Stalenhoef A. F. 2002. <i>Efficacy, Safety and Tolerability of Simvastatin in Children with Familial Hypercholesterolaemia</i> . Clinical Drug Investigation 22 (000), S. 533–540.	A6
12	de Jongh S. de, Ose L., Szamosi T. et al. 2002. <i>Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin</i> . Circulation 106 (17), S. 2231–2237.	A2
13	Dutch Trial Register 2007. <i>Efficacy and safety of ezetimibe in young children with familial hypercholesterolemia</i> . Verfügbar unter: <a href="https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/25426">https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/25426</a> , abgerufen am: 25.10.2023.	A2
14	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A THREE YEAR, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, STUDY TO EVALUATE CLINICAL EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ATORVASTATIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA</i> . Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006130-95/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006130-95/DE</a> , abgerufen am: 25.10.2023.	A3

15	EU-Clinical Trials Register 0. <i>An Efficacy and 2-Year Safety Study of Open-label Rosuvastatin in Children and Adolescents (aged from 6 to less than 18 years) with Familial Hypercholesterolaemia.</i> Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016492-29/BE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016492-29/BE</a> , abgerufen am: 25.10.2023.	A3
16	EU-Clinical Trials Register 0. <i>An Efficacy and 2-year Safety Study of Rosuvastatin in Children and Adolescents (aged from 6 to less than 18 years) with Familial (inherited) Hypercholesterolaemia (high level of cholesterol in blood).</i> Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016492-29/NL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016492-29/NL</a> , abgerufen am: 25.10.2023.	A3
17	Harada-Shiba M., Kastelein J. J. P., Hovingh G. K. et al. 2018. <i>Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia in Japan and Europe.</i> Journal of atherosclerosis and thrombosis 25 (5), S. 422–429.	A2
18	Insull W., Isaacsohn J., Kwiterovich P. O. et al. 2000. <i>Efficacy and safety of cerivastatin 0.8 mg in patients with hypercholesterolaemia: the pivotal placebo-controlled clinical trial.</i> Cerivastatin Study Group. The Journal of international medical research 28 (2), S. 47–68.	A1
19	Isaacsohn J., Insull W., Stein E. et al. 2001. <i>Long-term efficacy and safety of cerivastatin 0.8 mg in patients with primary hypercholesterolemia.</i> Clinical cardiology 24 (9 Suppl), S. IV1-9.	A1
20	Knipscheer H. C., Boelen C. C., Kastelein J. J. P. et al. 1996. <i>Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia.</i> Pediatric research 39 (5), S. 867–871.	A2
21	Koeijvoets K. C. M. C., Rodenburg J., Hutten B. A. et al. 2005. <i>Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial.</i> Circulation 112 (20), S. 3168–3173.	A3
22	Kusters D. M., Avis H. J., Groot E. de et al. 2014. <i>Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia.</i> JAMA 312 (10), S. 1055–1057.	A3
23	McCrindle B. W., Ose L. und Marais A. D. 2003. <i>Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial.</i> The Journal of pediatrics 143 (1), S. 74–80.	A2
24	Nawrocki J. W., Weiss S. R., Davidson M. H. et al. 1995. <i>Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor.</i> Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 15 (5), S. 678–682.	A1
25	Neil A. und Humphries S. E. 2009. <i>Statins and familial hypercholesterolaemia.</i> BMJ (Clinical research ed.) 338, S. a3041.	A4

26	Perry C. M. 2010. <i>Colesevelam: in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia</i> . Paediatric drugs 12 (2), S. 133–140.	A1
27	Rodenburg J., Vissers M. N., Wiegman A. et al. 2007. <i>Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better</i> . Circulation 116 (6), S. 664–668.	A3
28	Ryu S. K., Hutten B. A., Vissers M. N. et al. 2011. <i>Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity in children with heterozygous familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin</i> . Journal of clinical lipidology 5 (1), S. 50–56.	A1
29	Stein E. A., Marais A. D., Szamosi T. et al. 2010. <i>Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia</i> . The Journal of pediatrics 156 (2), S. 231-6.e1-3.	A6
30	van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M. N. et al. 2008. <i>Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia</i> . Journal of the American College of Cardiology 52 (17), S. 1421–1429.	A3
31	van der Graaf A., Kastelein J. J. P. und Wiegman A. 2009. <i>Heterozygous familial hypercholesterolaemia in childhood: cardiovascular risk prevention</i> . Journal of inherited metabolic disease 32 (6), S. 699.	A8
32	van der Graaf A., Rodenburg J., Vissers M. N. et al. 2008. <i>Atherogenic lipoprotein particle size and concentrations and the effect of pravastatin in children with familial hypercholesterolemia</i> . The Journal of pediatrics 152 (6), S. 873–878.	A2
33	Vohl M. C., Szots F., Lelièvre M. et al. 2002. <i>Influence of LDL receptor gene mutation and apo E polymorphism on lipoprotein response to simvastatin treatment among adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia</i> . Atherosclerosis 160 (2), S. 361–368.	A6
34	Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P. T. et al. 2013. <i>Statins for children with familial hypercholesterolemia</i> . The Cochrane database of systematic reviews 7 (7), S. CD006401.	A8
35	Wiegman A., Hutten B. A., Groot E. de et al. 2004. <i>Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial</i> . JAMA 292 (3), S. 331–337.	A2

### Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E2

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy): NCT01709500*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01709500>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
2. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients With HeFH Hypercholesterolemia: NCT01266876*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01266876>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
3. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY JAPAN): NCT02107898*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02107898>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
4. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 / 2012-001096-37*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01617655>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
5. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 / 2011-005109-56*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01623115>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
6. ClinicalTrialsGOV 2018. *Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab: NCT01954394 / 2013-002572-40*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01954394>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
  7. ClinicalTrialsGOV 2019. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02890992 / 2015-003766-85*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02890992>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
  8. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Alirocumab in Participants With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia (ADH) and Gain-of-Function Mutations (GOFm) of the Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Gene or Loss-of-Function Mutations (LOFm) of the Apolipoprotein (Apo) B Gene: NCT01604824*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01604824>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
  9. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510715 / 2017-002297-39*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03510715>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
  10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 (NCT01266876) to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab (REGN727) in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH): NCT01576484*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01576484>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
  11. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy: NCT02326220*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02326220>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
  12. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluating Effect of the Study Drug Praluent (Alirocumab) on Neurocognitive Function When Compared to Placebo: NCT02957682 / 2016-003189-16*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02957682>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Long Term Safety Study of PRALUENT: NCT03694197 / 2018-002810-11*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03694197>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): NCT03156621 / 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03156621>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
15. ClinicalTrialsGOV 2022. *Alirocumab and Plaque Burden In Familial Hypercholesterolaemia: NCT05465278*. Fundación Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05465278>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
16. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510884 / 2017-001903-60*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03510884>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
17. ClinicalTrialsGOV 2023. *Effect of Breastfeeding on Lipid Profile and Cardiovascular Risk Markers in Women With Familial Hypercholesterolemia: NCT05367310*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05367310>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
18. ClinicalTrialsGOV 2023. *Genetic Testing and Motivational Counseling for FH: NCT04656028*. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04656028>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000620-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000620-28), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

20. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Rosuvast: 2012-002344-24.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002344-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
21. EU-Clinical Trials Register 0. *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 C: 2012-002333-11.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002333-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
22. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001221-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Famil: 2017-001903-60.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001903-60](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001903-60), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent on Neurocognitive Function in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial H: 2016-003189-16.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003189-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003189-16), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
25. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2012-001096-37.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001096-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001096-37).

001096-37, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

26. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005109-56](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005109-56), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

27. EU-Clinical Trials Register 0. *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 A: 2014-001917-20*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001917-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001917-20), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

28. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000351-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000351-95), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

29. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 2017-001388-19*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001388-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

30. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Adequat: 2012-001222-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001222-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

31. EU-Clinical Trials Register 0. *An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed: 2015-003766-*

85. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003766-85](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003766-85), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
32. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2017-002297-39*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002297-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002297-39), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
33. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 2017-003170-13*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003170-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
34. EU-Clinical Trials Register 0. *Arterial wall inflammation measured with 18F-FDG PET/CT in patients with statin intolerance before and after treatment with a PCSK-9 inhibitor: 2016-004794-41*. Academic Medical Centre, Department of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004794-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004794-41), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
35. EU-Clinical Trials Register 0. *Long Term Safety Study of PRALUENT in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial Hypercholesterolemia at High and Very High Cardiovascular Risk and Previously Enr: 2018-002810-11*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002810-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002810-11), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
36. EU-Clinical Trials Register 0. *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, d: 2011-002806-59*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002806-59](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002806-59), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
37. EU-Clinical Trials Register 0. *Low interventional, open and multicentric clinical trial to evaluate the effect of alirocumab on volume, architecture and composition of atheroma plaque in patients with familial hypercholesterole: 2017-004299-69*. Fundación

Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar unter:  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004299-69](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004299-69), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

38. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-Label Extension Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Patients With Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, Cardiovascular Disease, or at:* 2020-004394-49. LIB Therapeutics, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004394-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004394-49), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

39. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Hypercholesterol:* 2013-002572-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter:  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002572-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002572-40), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

40. WHO ICTRP 2014. *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. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-DE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

41. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-DE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

42. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 Versus Placebo in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy:* 2012-001222-95. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001222-95-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

43. WHO ICTRP 2016. *A study to explore the safety and efficacy of alirocumab in patients that require Apheresis to control their blood lipid levels:* 2014-001917-20. Regeneron

Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02107898>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

44. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY JAPAN): NCT02107898*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02107898>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

45. WHO ICTRP 2017. *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 / 2012-001096-37*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01617655>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

46. WHO ICTRP 2017. *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 / 2011-005109-56*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01623115>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

47. WHO ICTRP 2017. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy): NCT01709500*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01709500>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

48. WHO ICTRP 2017. *Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients With HeFH Hypercholesterolemia: NCT01266876*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01266876>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

49. WHO ICTRP 2018. *Low interventional, open and multicentric clinical trial to evaluate the effect of alirocumab on volume, architecture and composition of atheroma plaque in patients with familial hypercholesterolemia from SAFEHEART registry. ARCHITECT study: 2017-004299-69*. Fundación Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004299-69-ES>,  
abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

50. WHO ICTRP 2019. *A study to evaluate the safety and efficacy of evinacumab in patients with Hereditary abnormal (high) cholesterol level: 2017-001388-19*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001388-19-FR>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

51. WHO ICTRP 2019. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2015-003766-85*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003766-85-SE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

52. WHO ICTRP 2019. *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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

53. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

54. WHO ICTRP 2019. *Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2017-003170-13*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003170-13-FR>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

55. WHO ICTRP 2020. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02890992 / 2015-003766-85*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890992>, abgerufen am:

16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

56. WHO ICTRP 2020. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510715 / 2017-002297-39*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510715>, abgerufen am:  
16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

57. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03399786 / 2017-001388-19*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399786>, abgerufen am:  
16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

58. WHO ICTRP 2020. *Evaluating Effect of the Study Drug Praluent (Alirocumab) on Neurocognitive Function When Compared to Placebo: NCT02957682 / 2016-003189-16*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957682>, abgerufen am:  
16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

59. WHO ICTRP 2020. *Long Term Safety Study of PRALUENT: NCT03694197 / 2018-002810-11*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694197>, abgerufen am:  
16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

60. WHO ICTRP 2020. *Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab: NCT01954394 / 2013-002572-40*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954394>, abgerufen am:  
16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

61. WHO ICTRP 2020. *Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 (NCT01266876) to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab (REGN727) in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH): NCT01576484*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576484>, abgerufen am:  
16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

62. WHO ICTRP 2020. *Study in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): NCT03156621 / 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03156621>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
63. WHO ICTRP 2020. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy: NCT02326220*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02326220>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
64. WHO ICTRP 2021. *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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02333311>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
65. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02344244>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
66. WHO ICTRP 2022. *Alirocumab and Plaque Burden In Familial Hypercholesterolaemia: NCT05465278*. Fundación Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05465278>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
67. WHO ICTRP 2022. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510884*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03510884>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
68. WHO ICTRP 2022. *Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2017-003170-13*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03170133>, abgerufen

am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

69. WHO ICTRP 2023. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent: NCT02957682 / 2016-003189-16*. Organización de Investigación por Contrato (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-17>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

### Suche nach Studien mit Alirocumab für die Teilpopulation E1 und E2

1. ClinicalTrialsGOV 2007. *Study To Evaluate The Effect Of Torcetrapib/Atorvastatin In Patients With Genetic High Cholesterol Disorder: NCT00134511*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00134511>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

2. ClinicalTrialsGOV 2007. *Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Torcetrapib/Atorvastatin In Subjects With Familial Hypercholesterolemia: NCT00134485*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00134485>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

3. ClinicalTrialsGOV 2008. *Bone Marrow Stem Cells as a Source of Allogenic Hepatocyte Transplantation in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT00515307*. University of Tehran (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00515307>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

4. ClinicalTrialsGOV 2008. *Efficacy and Safety Study of JTT-705 in Combination With Pravastatin 40 mg in Patients With Type II Hyperlipidemia: NCT00688896*. Akros Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00688896>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

5. ClinicalTrialsGOV 2008. *Evaluation of Chylomicrons Metabolism in Sub-Clinical Atherosclerosis in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (FH) Treated With Statin Plus Ezetimibe: NCT00475826*. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00475826>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

6. ClinicalTrialsGOV 2009. *48-wk Open Label Phase IIIb to Evaluate Efficacy and Safety: NCT00654602*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00654602>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
7. ClinicalTrialsGOV 2009. *IIIb 6 Week Open Label Multicentre Rosuvastatin & Simvastatin: NCT00654446*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00654446>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
8. ClinicalTrialsGOV 2009. *MARS - Monitored Atherosclerosis Regression Study: NCT00116870 / 2013-002644-87*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002644-87/FI/>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
9. ClinicalTrialsGOV 2010. *Efficacy and Safety of Colesevelam in Pediatric Patients With Genetic High Cholesterol: NCT00145574*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00145574>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.
10. ClinicalTrialsGOV 2011. *PLUTO: Pediatric Lipid-redUction Trial of rOsuvastatin: NCT00355615*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00355615>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.
11. ClinicalTrialsGOV 2011. *Study of the Safety and Tolerability Associated With PPD10558 Versus Atorvastatin in Patients Previously Intolerant to Statins Due to Statin-associated Myalgia (SAM): NCT01279590*. Furiex Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01279590>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
12. ClinicalTrialsGOV 2012. *Postprandial Lipid Metabolism in Familial Hypercholesterolaemia: Effects of Fish Oils: NCT01577056*. The University of Western Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01577056>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
13. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study of the Safety and Efficacy of Patients With Familial Hypercholesterolaemia Taking Colesevelam as add-on Therapy to Their Existing Medication: NCT00655265 / 2007-000582-37*. Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00655265>, abgerufen am:

16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

14. ClinicalTrialsGOV 2014. *Cardiovascular Disease in FH Heterozygous: NCT01783405*. Sociedad Española de Arteriosclerosis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01783405>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
15. ClinicalTrialsGOV 2014. *Exploratory Study of Plaque Regression: NCT01515241*. Cerenis Therapeutics, SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01515241>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
16. ClinicalTrialsGOV 2015. *An Study to Evaluate Rosuvastatin in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolaemia: NCT01078675*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01078675>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
17. ClinicalTrialsGOV 2015. *Carotid B-Mode Ultrasound Study to Compare Anti-Atherosclerotic Effect of Torcetrapib/Atorvastatin to Atorvastatin Alone: NCT00136981*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00136981>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
18. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy): NCT01709500*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01709500>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
19. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients With HeFH Hypercholesterolemia: NCT01266876*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01266876>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
20. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study of the Safety and Efficacy of Anacetrapib (MK-0859) When Added to Ongoing Statin Therapy in Japanese Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (MK-0859-050): NCT01824238*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01824238>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.

21. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rosuvastatin in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02226198*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02226198>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.
22. ClinicalTrialsGOV 2016. *Detection of Familial Hypercholesterolaemia in Cardiovascular Disease Registry: NCT02778646*. University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02778646>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
23. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY JAPAN): NCT02107898*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02107898>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
24. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 / 2012-001096-37*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01617655>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
25. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 / 2011-005109-56*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01623115>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
26. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety Study of ISIS 301012 (Mipomersen) as Add-on in Familial Hypercholesterolemic Patients With Coronary Artery Disease: NCT00706849*. Kastle Therapeutics, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00706849>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
27. ClinicalTrialsGOV 2017. *A 52 Week Study To Assess The Use Of Bococizumab (PF-04950615; RN316) In Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT01968980 / 2013-002644-87*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01968980>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

28. ClinicalTrialsGOV 2017. *Aortic Stenosis in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia on Prolonged Treatment With Statins: NCT03310671*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03310671>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
29. ClinicalTrialsGOV 2018. *a Prospective Pilot Study of Screening Out Rate and Clinical Management of Familial Hypercholesterolemia: NCT03398954*. China Cardiovascular Association (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03398954>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
30. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study to Evaluate the Safety of Rosuvastatin in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02434497*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02434497>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
31. ClinicalTrialsGOV 2018. *Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab: NCT01954394 / 2013-002572-40*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01954394>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
32. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of LY3015014 in Participants With High Cholesterol: NCT01890967*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01890967>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
33. ClinicalTrialsGOV 2019. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02890992 / 2015-003766-85*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02890992>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
34. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effect of Omega-3 Fatty Acid on Endothelial Function: NCT01813006 / 2012-000505-68*. Nordlandssykehuset HF (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01813006>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
35. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Anacetrapib (MK-0859) Co-Administered With Statin in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (MK-0859-020): NCT01524289 / 2011-004525-27*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01524289>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

36. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy: NCT03337308*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03337308>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of ALN-PCSSC in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): NCT02963311*. The Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02963311>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Efficacy of SHR-1209 in Patients With Familial Hypercholesterolemia: NCT04455581*. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04455581>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510715 / 2017-002297-39*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03510715>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

40. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk: NCT02991118 / 2016-003486-26*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02991118>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony): NCT02666664 / 2015-004136-36*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02666664>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

42. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant: NCT02988115*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02988115>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

43. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lp(a) and Aortic Valve Calcification: NCT02976818*. Laval University (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02976818>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

44. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 (NCT01266876) to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab (REGN727) in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH): NCT01576484*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01576484>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

45. ClinicalTrialsGOV 2021. *8-Week PK/PD Atorvastatin Study In Children And Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT00739999*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00739999>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

46. ClinicalTrialsGOV 2021. *Amlodipine/Atorvastatin (Caduet(r)) Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan): NCT01107743*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01107743>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

47. ClinicalTrialsGOV 2021. *Application of PCSK9 Inhibitors in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT04759534*. Shenzhen People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04759534>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

48. ClinicalTrialsGOV 2021. *Atorvastatin Three Year Pediatric Study: NCT00827606 / 2008-006130-95*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00827606>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

49. ClinicalTrialsGOV 2021. *EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration: NCT04272697*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04272697>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

50. ClinicalTrialsGOV 2021. *Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation: NCT03331666*. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03331666>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

51. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Coronary Calcification in Subjects With Autosomal Dominant Familial Hypercholesterolemia Heterozygous: NCT03501875*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03501875>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

52. ClinicalTrialsGOV 2022. *A 12-week Post-marketing, Observational Study to Confirm the Safety and Efficacy of Zetia Alone or in Combination With Other Lipid-lowering Drugs in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia (Study P05244): NCT00704444*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00704444>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

53. ClinicalTrialsGOV 2022. *A 52-week Post-marketing, Observational Study to Confirm the Safety and Efficacy of Zetia Alone or in Combination With Other Lipid-lowering Drugs in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia (Study P05245): NCT00705211*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00705211>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

54. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Clinical Trial to Assess the Long Term Safety and Tolerability of MK-0653C in Japanese Participants With Hypercholesterolemia (MK-0653C-384): NCT02460159*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02460159>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

55. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Clinical Trial to Assess the Long Term Safety and Tolerability of MK-0653H in Japanese Participants With Hypercholesterolemia (MK-0653H-833): NCT02748057*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02748057>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

56. ClinicalTrialsGOV 2022. *Advanced Lipoprotein Profiling and Cardiovascular Risk Stratification in Familial Hypercholesterolemia: NCT05066932*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05066932>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

57. ClinicalTrialsGOV 2022. *Effect of Ezetimibe Plus Simvastatin Versus Simvastatin Alone on Atherosclerosis in the Carotid Artery (ENHANCE)(P02578): NCT00552097*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00552097>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

58. ClinicalTrialsGOV 2022. *Effects of Ezetimibe With Simvastatin in the Therapy of Adolescents With HeFH (Study P02579): NCT00129402 / 2004-002627-40*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00129402>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

59. ClinicalTrialsGOV 2022. *Evaluation of the Safety, Tolerability and Efficacy of Ezetimibe on a Select Population of Filipinos With Hypercholesterolemia (Study P04748)(COMPLETED): NCT00704535*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00704535>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

60. ClinicalTrialsGOV 2022. *Ezetimibe (SCH 58235) Taken With Either Atorvastatin or Simvastatin in Participants With Familial Hypercholesterolemia (MK-0653-018): NCT03884452*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03884452>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

61. ClinicalTrialsGOV 2022. *Investigational Drug in Patients With Hypercholesterolemia or in Patients With Sitosterolemia (0653-026)(COMPLETED): NCT00092833*.

Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00092833>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

62. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pediatric Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ezetimibe Monotherapy in Children With Primary Hypercholesterolemia (P05522): NCT00867165 / 2008-006271-70*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00867165>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.

63. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety and Tolerability Study of Ezetimibe (SCH 058235/MK-0653) Plus Atorvastatin or Simvastatin in Homozygous Familial Hypercholesterolemia (P01417/MK-0653-019): NCT03885921*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03885921>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

64. ClinicalTrialsGOV 2022. *Vytorin Reexamination Study (0653A-174): NCT01070966*.

Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01070966>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

65. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of PCSK9 Inhibitor AK102 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH): NCT04173793*. Akeso (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04173793>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
66. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the PCSK9 Inhibitor AK102 in Patients With HoFH: NCT03933293*. Akeso (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03933293>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
67. ClinicalTrialsGOV 2023. *Advancing Cardiac Care Unit-based Rapid Assessment and Treatment of hypercholesterolemia: NCT05218005*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05218005>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
68. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510884 / 2017-001903-60*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03510884>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
69. ClinicalTrialsGOV 2023. *Collaborative Approach to Reach Everyone With Familial Hypercholesterolemia (CARE-FH): NCT05284513*. Geisinger Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05284513>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
70. ClinicalTrialsGOV 2023. *Effect of Breastfeeding on Lipid Profile and Cardiovascular Risk Markers in Women With Familial Hypercholesterolemia: NCT05367310*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05367310>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
71. ClinicalTrialsGOV 2023. *Genetic Testing and Motivational Counseling for FH: NCT04656028*. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04656028>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
72. ClinicalTrialsGOV 2023. *Multicomponent Intervention Study- Blood Donors With High Cholesterol: NCT05693701*. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05693701>,

abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

73. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Effectiveness of Evinacumab for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT05611528*. Daniel Gaudet (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05611528>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

74. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Efficacy and Safety of Inclisiran in Japanese Participants With High Cardiovascular Risk and Elevated LDL-C: NCT04666298*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04666298>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

75. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Obicetrapib & Ezetimibe Fixed Dose Combination on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies: NCT06005597*. NewAmsterdam Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06005597>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

76. ClinicalTrialsGOV 2023. *The Use of Mobile Health Technology and Behavioral Economics to Encourage Adherence in Adolescents: NCT04458766*. Boston Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04458766>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

77. EU-Clinical Trials Register 0. *A 1-Year, Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Anacetrapib When Added to Ongoing Statin Therapy With or Without Ezetimibe: 2011-004525-27*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004525-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004525-27), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

78. EU-Clinical Trials Register 0. *A 52 WEEK, PHASE 3 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF PF-04950615 IN SUBJECTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2013-002644-87*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002644-87](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002644-87), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

79. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ARO-APOC3 in Adults with Mixed Dyslipidemia:*

2021-000688-57. Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000688-57](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000688-57), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

80. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2011-001528-39*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001528-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

81. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo- and Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Inclisiran as Monotherapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Receiving Lipid-L: 2022-001109-29*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2022-001109-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001109-29), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

82. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2012-001365-32*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001365-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001365-32), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

83. EU-Clinical Trials Register 0. *A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Ad: 2016-003486-26*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003486-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

84. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Establish the Clinical Benefit and Safety of Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin Tablet) vs Simvastatin Monotherapy in High-Risk Subjects Presenting with: 2005-001059-39*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-001059-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001059-39), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

85. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, 12 Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-0524B (dosed as*

*coadministered MK-0524A and Simvastatin Tablets) Versus Atorvastatin: 2007-000037-19.* Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000037-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000037-19), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

86. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 36-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Release (ER) Niacin/Laropiprant in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2007-002515-75.* MSD Finland Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-002515-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002515-75), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

87. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000620-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000620-28), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

88. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Efficacy and Safety Dose-Ranging Study of LY3015014 in Patients with Primary Hypercholesterolemia: 2013-000622-55.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000622-55](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000622-55), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

89. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Study of MGL-3196 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2016-002315-17.* Madrigal Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002315-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002315-17), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

90. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety and Efficacy of Two Different Regimens of Mipomersen in Patients with Familial Hypercholesterolemia: 2011-001480-42.* Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001480-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001480-42), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

91. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 4 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Centre Study of Colesevelam as Add-on Therapy in Patients with Familial Hypercholesterolaemia: 2007-000582-37.* Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2007-000582-37, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

92. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy: 2008-007058-36.* Aegerion Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-007058-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007058-36), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

93. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III, four-armed, randomised, double blind, parallel study to compare the efficacy and safety in type 2 diabetic patients with combined hyperlipidemia of a 12-week administration of Fenofibr: 2006-006557-28.* Laboratoires SMB S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006557-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006557-28), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

94. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIIb, efficacy, and safety study of rosuvastatin in children and adolescents 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): a 12-week, double-blind, randomiz: 2006-002616-96.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-002616-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002616-96), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.

95. EU-Clinical Trials Register 0. *A Placebo-controlled, Double-blind, Randomised, Parallel-group, Long-term Phase III Trial Assessing the Safety and Efficacy of 50 µg and 100 µg/day of eprotirome in Patients with Heterozygous Famil: 2011-001483-21.* Karo Bio AB (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001483-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001483-21), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

96. EU-Clinical Trials Register 0. *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to compare the effect of different doses of ALN-PCSSC given as single or multiple subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular r: 2015-003772-74.* The Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003772-74](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003772-74), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

97. EU-Clinical Trials Register 0. *A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFECT OF 300 MG OF INCLISIRAN SODIUM GIVEN AS SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (2017-001846-90.* The

Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001846-90](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001846-90), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

98. EU-Clinical Trials Register 0. *A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFECT OF 300 MG OF INCLISIRAN SODIUM GIVEN AS SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEM: 2017-002472-30*. The

Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002472-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002472-30), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

99. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Rosuvast: 2012-*

*002344-24*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002344-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

100. EU-Clinical Trials Register 0. *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 C:*

*2012-002333-11*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002333-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

101. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001221-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

102. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group,*

*Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Ezetimibe Monotherapy in Children*

*(Ages 6 to 10 Years) With Primary Hypercholesterolemia (Heterozygous Fa: 2008-*

*006271-70*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006271-70](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006271-70), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.

103. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Famil: 2017-001903-60*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001903-60](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001903-60), abgerufen am: 16.10.2023. Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
104. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent on Neurocognitive Function in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial H: 2016-003189-16*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003189-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003189-16), abgerufen am: 16.10.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
105. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF ETC-1002 IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK WHO ARE NOT ADEQUATELY C: 2015-004136-36*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004136-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36), abgerufen am: 16.10.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
106. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000351-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000351-95), abgerufen am: 16.10.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
107. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Adequat: 2012-001222-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001222-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95), abgerufen am: 16.10.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
108. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ER Niacin/Laropirant in Adolescents with*

*Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2012-001443-49.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001443-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001443-49), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.

109. EU-Clinical Trials Register 0. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ezetimibe/Simvastatin and Fenofibrate Coadministration in Patients With Mixed Hyperlipidemia: 2004-003807-19.* Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003807-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003807-19), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

110. EU-Clinical Trials Register 0. *A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2019-001931-30.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001931-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001931-30), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

111. EU-Clinical Trials Register 0. *A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Anacetrapib When Added to Ongoing Lipid-Lowering Therapy in Adult Pa: 2012-002434-37.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002434-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002434-37), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

112. EU-Clinical Trials Register 0. *AAV8-mediated Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) Gene Replacement in Subjects with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): 2016-001446-25.* University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001446-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001446-25), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

113. EU-Clinical Trials Register 0. *An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed: 2015-003766-85.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003766-85](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003766-85), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

114. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Homozygous Familial*

*Hypercholesterolemia: 2017-002297-39.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002297-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002297-39), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

115. EU-Clinical Trials Register 0. *AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND SAFETY OF BEMPEDOIC ACID IN PEDIATRIC PATIENTS (6 TO 17 YEARS OF AGE) WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2018-004084-31.*

Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004084-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004084-31), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

116. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, single arm, multicenter extension study to evaluate long-term safety and tolerability of inclisiran in participants with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia who: 2022-002316-23.*

Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2022-002316-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002316-23), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

117. EU-Clinical Trials Register 0. *Arterial wall inflammation measured with 18F-FDG PET/CT in patients with statin intolerance before and after treatment with a PCSK-9 inhibitor: 2016-004794-41.* Academic Medical Centre, Department of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004794-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004794-41), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

118. EU-Clinical Trials Register 0. *Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-Choleste: 2014-002277-11.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002277-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002277-11), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

119. EU-Clinical Trials Register 0. *Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients with Severe LDL-Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis: 2011-002539-24.* Hospital of the University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002539-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002539-24), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

120. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Ezetimibe in Coadministration With Simvastatin in the Therapy of Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2004-002627-40*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-002627-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002627-40), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
121. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy, safety, tolerability and quality of life of ongoing individually optimized lipid-lowering therapy with or without inclisiran (KJX839) - a randomized, placebo-controlled, double-blind mul: 2021-003759-40*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-003759-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003759-40), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
122. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio abierto, prospectivo, de tres años de duración para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad clínicas de la atorvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia famili: 2008-006130-95*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006130-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006130-95), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
123. EU-Clinical Trials Register 0. *Implementation study of lipid management of high-risk cardiovascular patients- Semmelweis Lipid Center for high-risk patients: 2023-000166-33*. Semmelweis University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2023-000166-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000166-33), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
124. EU-Clinical Trials Register 0. *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, d: 2011-002806-59*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002806-59](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002806-59), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
125. EU-Clinical Trials Register 0. *Modeling of lipoprotein in patients with familial hypercholesterolemia compared to healthy subjects: 2014-005473-36*. Universitätsklinikum Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005473-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005473-36), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

126. EU-Clinical Trials Register 0. *Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies (BROOKLYN): A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Effect of 10 mg Obicetrapib in Partici: 2021-005064-22*. NewAmsterdam Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-005064-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005064-22), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
127. EU-Clinical Trials Register 0. *Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies (BROADWAY): A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Effect of 10 mg Obicetrapib in Participant: 2021-005065-40*. NewAmsterdam Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-005065-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005065-40), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
128. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-Label Extension Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Patients With Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, Cardiovascular Disease, or at: 2020-004394-49*. LIB Therapeutics, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004394-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004394-49), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
129. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects Fr: 2015-002276-25*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002276-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002276-25), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
130. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE 3 MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP EVALUATION OF THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BOCOCIZUMAB (PF-04950615), IN REDUCING THE OCCURRENCE OF M: 2013-002795-41*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002795-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002795-41), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
131. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE 3 MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP EVALUATION OF THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BOCOCIZUMAB (PF-04950615), IN REDUCING THE OCCURRENCE OF M: 2013-002646-36*. Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2013-002646-36, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

132. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Colesevelam HCl Administered to Pediatric Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia on a Stable Dose of Stat: 2005-003511-75*. Sankyo Pharma Development (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-003511-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003511-75), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.
133. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering T: 2020-004390-44*. LIB Therapeutics, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004390-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004390-44), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
134. EU-Clinical Trials Register 0. *The Effect of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) and ezetimibe on total faecal sterol Excretion and plasma lipid levels: 2016-003281-84*. Academic Medical Centre, Department of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003281-84](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003281-84), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
135. EU-Clinical Trials Register 0. *Two part (double-blind inclisiran versus placebo [Year 1] followed by open-label inclisiran [Year 2]) randomized multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of inclisiran in ad: 2020-002757-18*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002757-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002757-18), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
136. EU-Clinical Trials Register 0. *Two part (double-blind) inclisiran versus placebo [Year 1] followed by open-label inclisiran [Year 2] randomized multicentre study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of inclisiran in ad: 2020-002755-38*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002755-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002755-38), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
137. WHO ICTRP 2014. *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*. Regeneron

Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-DE>,  
abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

138. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-DE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

139. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Chylomicrons Metabolism in Sub-Clinical Atherosclerosis in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (FH) Treated With Statin Plus Ezetimibe: NCT00475826*. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00475826>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

140. WHO ICTRP 2016. *A Study of the Safety and Efficacy of Anacetrapib (MK-0859) When Added to Ongoing Statin Therapy in Japanese Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (MK-0859-050): NCT01824238*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824238>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.

141. WHO ICTRP 2019. *A randomized study to assess efficacy and safety of Anacetrapib when added to ongoing lipid-lowering therapy: 2011-004525-27*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004525-27-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

142. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Ezetimibe Monotherapy in Children (Ages 6 to 10 Years) With Primary Hypercholesterolemia (Heterozygous Familial and Nonfamilial): 2008-006271-70*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006271-70-NL>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.

143. WHO ICTRP 2019. *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.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

144. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

145. WHO ICTRP 2019. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Ezetimibe in Coadministration With Simvastatin in the Therapy of Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - Pediatric HeFH Study: 2004-002627-40.* Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002627-40-FI>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

146. WHO ICTRP 2020. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02890992 / 2015-003766-85.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890992>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

147. WHO ICTRP 2020. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510715 / 2017-002297-39.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510715>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

148. WHO ICTRP 2020. *Bioequivalence study of three pharmaceutical preparations Atorvastatin tablets. Crossover, randomized, single-dose, three-treatment, three periods and six strings under fasting conditions.* Ipharma S. A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000851662>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

149. WHO ICTRP 2020. *Cardiovascular health and coenzyme Q10*. Lipid and Diabetes Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000341426>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
150. WHO ICTRP 2020. *Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Anacetrapib (MK-0859) Co-Administered With Statin in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (MK-0859-020): NCT01524289 / 2011-004525-27*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524289>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
151. WHO ICTRP 2021. *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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-ES>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
152. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-ES>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
153. WHO ICTRP 2021. *Pharmacokinetics and bioequivalence of Ezetimibe in healthy Chinese volunteers under fasted and fed conditions*. The Third Xiangya Hospital, Central South University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041396>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
154. WHO ICTRP 2022. *A 12-week Post-marketing, Observational Study to Confirm the Safety and Efficacy of Zetia Alone or in Combination With Other Lipid-lowering Drugs in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia (Study P05244): NCT00704444*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704444>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

155. WHO ICTRP 2022. *A 52-week Post-marketing, Observational Study to Confirm the Safety and Efficacy of Zetia Alone or in Combination With Other Lipid-lowering Drugs in Japanese Subjects With Hypercholesterolemia (Study P05245): NCT00705211*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705211>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
156. WHO ICTRP 2022. *A Clinical Trial to Assess the Long Term Safety and Tolerability of MK-0653C in Japanese Participants With Hypercholesterolemia (MK-0653C-384): NCT02460159*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460159>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
157. WHO ICTRP 2022. *A Clinical Trial to Assess the Long Term Safety and Tolerability of MK-0653H in Japanese Participants With Hypercholesterolemia (MK-0653H-833): NCT02748057*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748057>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
158. WHO ICTRP 2022. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510884*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510884>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Intervention.
159. WHO ICTRP 2022. *Effect of Ezetimibe Plus Simvastatin Versus Simvastatin Alone on Atherosclerosis in the Carotid Artery (ENHANCE)(P02578): NCT00552097*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00552097>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
160. WHO ICTRP 2022. *Effects of Ezetimibe With Simvastatin in the Therapy of Adolescents With HeFH (Study P02579): NCT00129402 / 2004-002627-40*. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00129402>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
161. WHO ICTRP 2022. *Evaluation of the Safety, Tolerability and Efficacy of Ezetimibe on a Select Population of Filipinos With Hypercholesterolemia (Study*

*P04748)(COMPLETED): NCT00704535. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704535>, abgerufen am: 16.10.2023.*

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

162. WHO ICTRP 2022. *Ezetimibe (SCH 58235) Taken With Either Atorvastatin or Simvastatin in Participants With Familial Hypercholesterolemia (MK-0653-018): NCT03884452. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884452>, abgerufen am: 16.10.2023.*

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

163. WHO ICTRP 2022. *Investigational Drug in Patients With Hypercholesterolemia or in Patients With Sitosterolemia (0653-026)(COMPLETED): NCT00092833. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00092833>, abgerufen am: 16.10.2023.*

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

164. WHO ICTRP 2022. *Safety and Tolerability Study of Ezetimibe (SCH 058235/MK-0653) Plus Atorvastatin or Simvastatin in Homozygous Familial Hypercholesterolemia (P01417/MK-0653-019): NCT03885921. Organon and Co (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885921>, abgerufen am: 16.10.2023.*

Ausschlussgrund: A3 - Intervention.

165. WHO ICTRP 2023. *A Study of PCSK9 Inhibitor AK102 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH): NCT04173793. Akeso (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173793>, abgerufen am: 16.10.2023.*

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

166. WHO ICTRP 2023. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the PCSK9 Inhibitor AK102 in Patients With HoFH: NCT03933293. Akeso (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03933293>, abgerufen am: 16.10.2023.*

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

167. WHO ICTRP 2023. *Effects of various doses of statin therapy on the endothelial function in young adults with familial hypercholesterolemia. - (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR532>, abgerufen am: 16.10.2023.*

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

168. WHO ICTRP 2023. *Efficacy and safety of ezetimibe in young children with familial hypercholesterolemia*. Academic Medical Centre, Department of Vascular Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR650>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.
169. WHO ICTRP 2023. *Study of Obicetrapib & Ezetimibe Fixed Dose Combination on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies: NCT06005597*. NewAmsterdam Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06005597>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

### Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E1

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy): NCT01709500*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01709500>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
2. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients With HeFH Hypercholesterolemia: NCT01266876*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01266876>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
3. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY JAPAN): NCT02107898*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02107898>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
4. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 / 2012-001096-37*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01617655>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

5. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 / 2011-005109-56*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01623115>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
6. ClinicalTrialsGOV 2018. *Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab: NCT01954394 / 2013-002572-40*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01954394>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
7. ClinicalTrialsGOV 2019. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02890992 / 2015-003766-85*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02890992>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
8. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Alirocumab in Participants With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia (ADH) and Gain-of-Function Mutations (GOFm) of the Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Gene or Loss-of-Function Mutations (LOFm) of the Apolipoprotein (Apo) B Gene: NCT01604824*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01604824>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510715 / 2017-002297-39*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03510715>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 (NCT01266876) to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab (REGN727) in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH): NCT01576484*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01576484>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
11. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy: NCT02326220*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02326220>,

abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

12. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluating Effect of the Study Drug Praluent (Alirocumab) on Neurocognitive Function When Compared to Placebo: NCT02957682 / 2016-003189-16*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02957682>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Long Term Safety Study of PRALUENT: NCT03694197 / 2018-002810-11*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03694197>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): NCT03156621 / 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03156621>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

15. ClinicalTrialsGOV 2022. *Alirocumab and Plaque Burden In Familial Hypercholesterolaemia: NCT05465278*. Fundación Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05465278>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

16. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510884 / 2017-001903-60*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03510884>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

17. ClinicalTrialsGOV 2023. *Effect of Breastfeeding on Lipid Profile and Cardiovascular Risk Markers in Women With Familial Hypercholesterolemia: NCT05367310*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05367310>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

18. ClinicalTrialsGOV 2023. *Genetic Testing and Motivational Counseling for FH: NCT04656028*. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04656028>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

19. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000620-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000620-28), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
20. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Rosuvast: 2012-002344-24.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002344-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
21. EU-Clinical Trials Register 0. *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 C: 2012-002333-11.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002333-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
22. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001221-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Famil: 2017-001903-60.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001903-60](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001903-60), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent on Neurocognitive Function in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial H: 2016-003189-16.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003189-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003189-16)

003189-16, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

25. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2012-001096-37*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001096-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001096-37), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

26. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005109-56](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005109-56), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

27. EU-Clinical Trials Register 0. *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 A: 2014-001917-20*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001917-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001917-20), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

28. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000351-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000351-95), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

29. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 2017-001388-19*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001388-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

30. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Adequat: 2012-001222-95.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001222-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

31. EU-Clinical Trials Register 0. *An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed: 2015-003766-85.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003766-85](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003766-85), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

32. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2017-002297-39.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002297-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002297-39), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

33. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 2017-003170-13.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003170-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

34. EU-Clinical Trials Register 0. *Arterial wall inflammation measured with 18F-FDG PET/CT in patients with statin intolerance before and after treatment with a PCSK-9 inhibitor: 2016-004794-41.* Academic Medical Centre, Department of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004794-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004794-41), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

35. EU-Clinical Trials Register 0. *Long Term Safety Study of PRALUENT in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial Hypercholesterolemia at High and Very High Cardiovascular Risk and Previously Enr: 2018-002810-11.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002810-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002810-11), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

36. EU-Clinical Trials Register 0. *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, d: 2011-002806-59.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002806-59](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002806-59), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

37. EU-Clinical Trials Register 0. *Low interventional, open and multicentric clinical trial to evaluate the effect of alirocumab on volume, architecture and composition of atheroma plaque in patients with familial hypercholesterole: 2017-004299-69.*

Fundación Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004299-69](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004299-69), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

38. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-Label Extension Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Patients With Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, Cardiovascular Disease, or at: 2020-004394-49.* LIB Therapeutics, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004394-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004394-49), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

39. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Hypercholesterol: 2013-002572-40.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002572-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002572-40), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

40. WHO ICTRP 2014. *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.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-DE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

41. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-DE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

42. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 Versus Placebo in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy: 2012-001222-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001222-95-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

43. WHO ICTRP 2016. *A study to explore the safety and efficacy of alirocumab in patients that require Apheresis to control their blood lipid levels: 2014-001917-20*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001917-20-DE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

44. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY JAPAN): NCT02107898*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107898>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

45. WHO ICTRP 2017. *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 / 2012-001096-37*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01617655>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

46. WHO ICTRP 2017. *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 / 2011-005109-56*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623115>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

47. WHO ICTRP 2017. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy): NCT01709500*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709500>, abgerufen am:

16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

48. WHO ICTRP 2017. *Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients With HeFH Hypercholesterolemia: NCT01266876*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01266876>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

49. WHO ICTRP 2018. *Low interventional, open and multicentric clinical trial to evaluate the effect of alirocumab on volume, architecture and composition of atheroma plaque in patients with familial hypercholesterolemia from SAFEHEART registry. ARCHITECT study: 2017-004299-69*. Fundación Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004299-69-ES>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

50. WHO ICTRP 2019. *A study to evaluate the safety and efficacy of evinacumab in patients with Hereditary abnormal (high) cholesterol level: 2017-001388-19*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001388-19-FR>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

51. WHO ICTRP 2019. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2015-003766-85*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003766-85-SE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

52. WHO ICTRP 2019. *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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

53. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-GB>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

54. WHO ICTRP 2019. *Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2017-003170-13.*

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003170-13-FR>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

55. WHO ICTRP 2020. *An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02890992 / 2015-003766-85.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890992>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

56. WHO ICTRP 2020. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510715 / 2017-002297-39.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510715>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

57. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03399786 / 2017-001388-19.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399786>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

58. WHO ICTRP 2020. *Evaluating Effect of the Study Drug Praluent (Alirocumab) on Neurocognitive Function When Compared to Placebo: NCT02957682 / 2016-003189-16.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957682>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

59. WHO ICTRP 2020. *Long Term Safety Study of PRALUENT: NCT03694197 / 2018-002810-11.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694197>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

60. WHO ICTRP 2020. *Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab: NCT01954394 / 2013-002572-40*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954394>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
61. WHO ICTRP 2020. *Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 (NCT01266876) to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab (REGN727) in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH): NCT01576484*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576484>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
62. WHO ICTRP 2020. *Study in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): NCT03156621 / 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03156621>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
63. WHO ICTRP 2020. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy: NCT02326220*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326220>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
64. WHO ICTRP 2021. *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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002333-11-ES>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
65. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002344-24-ES>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

66. WHO ICTRP 2022. *Alirocumab and Plaque Burden In Familial Hypercholesterolaemia: NCT05465278*. Fundación Hipercolesterolemia Familiar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05465278>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
67. WHO ICTRP 2022. *An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03510884*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510884>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
68. WHO ICTRP 2022. *Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2017-003170-13*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003170-13-CZ>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
69. WHO ICTRP 2023. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent: NCT02957682 / 2016-003189-16*. Organización de Investigación por Contrato (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-17>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

### Suche nach Studien mit der ZVT für die Teilpopulation E2

1. ClinicalTrialsGOV 2013. *Effects of Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis on Inflammatory and Lipid Markers: NCT01138371*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01138371>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
2. ClinicalTrialsGOV 2014. *Low-Density Lipoprotein (LDL) Apheresis Using H.E.L.P. Therapy: NCT00916643*. B. Braun Medical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00916643>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

3. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rosuvastatin in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02226198*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02226198>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
4. ClinicalTrialsGOV 2016. *Comparisons of Two Low-density Lipoprotein Apheresis Systems in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02286596*. Laval University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02286596>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
5. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of LDL Apheresis System on the Expression of Genes Involved in Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Homozygotes for Familial Hypercholesterolemia: NCT02462655*. Laval University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02462655>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
6. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients With HoFH on Concurrent Lipid-Lowering Therapy: NCT02173158*. Aegerion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02173158>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
7. ClinicalTrialsGOV 2018. *Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Stable Lipid-lowering Therapy: NCT02765841*. Aegerion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02765841>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Long Term, Follow-on Study of Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT00943306*. Aegerion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00943306>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Tolerability of Repatha(r) (Evolocumab) in Indian Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03403374 / 2020-005111-51*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03403374>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy: NCT02326220*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02326220>,

abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

11. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03399786 / 2017-001388-19*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03399786>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *Identifying and Genotyping Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) Patients: NCT04148001*. REGENXBIO Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04148001>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Efficacy and Safety of the Plasmapheresis Method With Albumin Compensation Compared With the Plasmapheresis Method Without Albumin Compensation for Aging Biomarkers Correction in Men and Women Aged 40 to 55 Years Old: NCT04897113*. National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04897113>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
14. ClinicalTrialsGOV 2022. *Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment: NCT02585895 / 2015-001343-37*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02585895>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
15. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders: NCT01624142 / 2011-005400-15*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01624142>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
16. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of ARO-ANG3 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HOFH): NCT05217667*. Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05217667>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
17. ClinicalTrialsGOV 2023. *The Rogosin Institute Homozygous Familial Hypercholesterolemia Repository: NCT01109368*. The Rogosin Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01109368>, abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

18. EU-Clinical Trials Register 0. *?Estudio abierto, prospectivo, de tres años de duración para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad clínicas de la atorvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia famili: 2008-006130-95.* Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006130-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006130-95), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. EU-Clinical Trials Register 0. *A 12-week, open-label, dose-escalating, phase 2 study to evaluate the effects of MBX-8025 in patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): 2014-004856-68.* CymaBay Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004856-68](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004856-68), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
20. EU-Clinical Trials Register 0. *A 1-Year, Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Anacetrapib When Added to Ongoing Statin Therapy With or Without: 2011-004525-27.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004525-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004525-27), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
21. EU-Clinical Trials Register 0. *A 52 WEEK, PHASE 3 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF PF-04950615 IN SUBJECTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLE: 2013-002644-87.* Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002644-87](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002644-87), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
22. EU-Clinical Trials Register 0. *A 52-Week Open-Label Extension and Safety Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood, P/266/2011, P/267/2011, P/268/2011: 2011-004983-32.* Kowa Research Europe, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004983-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004983-32), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
23. EU-Clinical Trials Register 0. *A 8-WEEK, OPEN-LABEL, PHASE 1 STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF ATORVASTATIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2008-002774-34.* Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-002774-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002774-34), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

24. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy and safety of TAK-475 or placebo when co-administered with current lipid-lowering therapy in subjects with homozygous f: 2005-003626-26.* Takeda Europe R&D Centre Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-003626-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003626-26), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
25. EU-Clinical Trials Register 0. *"A Double-blind, Radomized, Placebo-ctrlolled, Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia": 2011-001528-39.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001528-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001528-39), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 12-Week Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood P/266/2011, P267/2011, P268/2011: 2011-004964-32.* Kowa Research Europe, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004964-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004964-32), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
27. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2012-001365-32.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001365-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001365-32), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardia: 2018-004565-14.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004565-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004565-14), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Long-term Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RGX-501: 2019-004496-39.* REGENXBIO Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004496-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004496-39), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Ad: 2016-003486-*

26. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003486-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg: 2016-004115-12*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004115-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145): 2011-001915-29*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001915-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001915-29), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia: 2011-005400-15*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005400-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005400-15), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
34. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India: 2020-005111-51*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-005111-51](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005111-51), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
35. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000620-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000620-28), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
36. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Efficacy and Safety Dose-Ranging Study of LY3015014 in Patients with Primary Hypercholesterolemia: 2013-000622-55*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000622-55](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000622-55), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

37. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Study of MGL-3196 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2016-002315-17.* Madrigal Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002315-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002315-17), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
38. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety and Efficacy of Two Different Regimens of Mipomersen in Patients with Familial Hypercholesterolemia: 2011-001480-42.* Genzyme Corporation and its Affiliates (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001480-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001480-42), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
39. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Single-arm, Open-label, International, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Stable: 2014-003806-33.* Aegerion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003806-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003806-33), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
40. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 4 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Centre Study of Colesevelam as Add-on Therapy in Patients with Familial Hypercholesterolaemia: 2007-000582-37.* Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000582-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000582-37), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
41. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy: 2008-007058-36.* Aegerion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-007058-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007058-36), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
42. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, Long Term, Open Label, Follow on Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor 'lomitapide' (AEGR-733) in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2010-023742-79.* Aegerion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023742-79](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023742-79)

023742-79, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIIb, efficacy, and safety study of rosuvastatin in children and adolescents 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): a 12-week, double-blind, randomiz: 2006-002616-96.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-002616-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002616-96), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

44. EU-Clinical Trials Register 0. *A Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of ISIS 703802, Targeting ANGPTL3, Administered S: 2015-004003-23.* Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004003-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004003-23), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

45. EU-Clinical Trials Register 0. *A Placebo-controlled, Double-blind, Randomised, Parallel-group, Long-term Phase III Trial Assessing the Safety and Efficacy of 50 µg and 100 µg/day of eprotirome in Patients with Heterozygous Famil: 2011-001483-21.* Karo Bio AB (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001483-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001483-21), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

46. EU-Clinical Trials Register 0. *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to compare the effect of different doses of ALN-PCSSC given as single or multiple subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular r: 2015-003772-74.* The Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003772-74](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003772-74), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

47. EU-Clinical Trials Register 0. *A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFECT OF 300 MG OF INCLISIRAN SODIUM GIVEN AS SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (2017-001846-90.* The Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001846-90](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001846-90), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

48. EU-Clinical Trials Register 0. *A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFECT OF 300 MG OF INCLISIRAN SODIUM GIVEN AS SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH*

*HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEM: 2017-002472-30.* The Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002472-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002472-30), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

49. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multi center, Cross over Study of Rosuvastatin in Children and Adolescents (aged 6 to <18 years) with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): 2014-000972-24.*

AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000972-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000972-24), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

50. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Rosuvast: 2012-002344-24.*

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002344-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

51. EU-Clinical Trials Register 0. *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 C: 2012-002333-11.*

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002333-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

52. EU-Clinical Trials Register 0. *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.*

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001221-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

53. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Ezetimibe Monotherapy in Children (Ages 6 to 10 Years) With Primary Hypercholesterolemia (Heterozygous Fa: 2008-006271-70.*

Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006271-70](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006271-70), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double-blind, placebo-controlled ascending dose study to evaluate the effect of APL180 on endothelial function in patients with familial hypercholesterolemia: 2008-002848-41*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-002848-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002848-41), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
55. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Famil: 2017-001903-60*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001903-60](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001903-60), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
56. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of ISIS 301012 as Add-on Therapy in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Subjects: 2005-003449-15*. Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-003449-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003449-15), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
57. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent on Neurocognitive Function in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial H: 2016-003189-16*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003189-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003189-16), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
58. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF ETC-1002 IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK WHO ARE NOT ADEQUATELY C: 2015-004136-36*. Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004136-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
59. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of DRL-17822 in Patients with Type II Hyperlipidemia: 2011-001023-21*. DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001023-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001023-21), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2012-001096-37*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001096-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001096-37), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
61. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005109-56](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005109-56), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
62. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2017-000351-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000351-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000351-95), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
63. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 2017-001388-19*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001388-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
64. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Adequat: 2012-001222-95*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001222-95](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
65. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ER Niacin/Laropiprant in Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: 2012-001443-49*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001443-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001443-49), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

66. EU-Clinical Trials Register 0. *A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2019-001931-30.*

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001931-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001931-30), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

67. EU-Clinical Trials Register 0. *A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot: 2011-005399-40.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005399-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005399-40), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

68. EU-Clinical Trials Register 0. *A Worldwide, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MK-0524A 2g Coadministered with Intensive LDL-C Lowering Therapy Compared to Intensive LDL-C Lowering Therapy Alone on Carotid Art: 2006-001913-13.* Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-001913-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001913-13), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

69. EU-Clinical Trials Register 0. *A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Anacetrapib When Added to Ongoing Lipid-Lowering Therapy in Adult Pa: 2012-002434-37.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002434-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002434-37), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

70. EU-Clinical Trials Register 0. *AAV8-mediated Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) Gene Replacement in Subjects with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): 2016-001446-25.* University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001446-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001446-25), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

71. EU-Clinical Trials Register 0. *An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and*

*Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed: 2015-003766-85.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003766-85](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003766-85), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

72. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 301012 in Patients with Familial Hypercholesterolemia or Severe Hypercholesterolemia: 2005-003450-10.* Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-003450-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003450-10), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

73. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Long-Term Extension to the Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Cross-over Study of Rosuvastatin in Children and Adolescents (aged 6 to <18 years) with Homozygo: 2014-004746-99.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004746-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004746-99), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

74. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2017-002297-39.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002297-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002297-39), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

75. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 2017-003170-13.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003170-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

76. EU-Clinical Trials Register 0. *AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND SAFETY OF BEMPEDOIC ACID IN PEDIATRIC PATIENTS (6 TO 17 YEARS OF AGE) WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2018-004084-31.* Esperion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004084-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004084-31), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

77. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, single arm, multicenter extension study to evaluate long-term safety and tolerability of inclisiran in participants with*

*heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia who: 2022-002316-23.*

Novartis Farmacéutica S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2022-002316-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002316-23), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

78. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of ALN-PCSSC in Subjects with*

*Homozygous Familial Hypercholesterolemia: 2016-003376-49.* The Medicines

Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003376-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003376-49),

abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

79. EU-Clinical Trials Register 0. *AN OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, PROOF-OF-CONCEPT STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE*

*AND MULTIPLE DOSES OF REGN1500 IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS*

*FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 2016-000411-32.* Regeneron

Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000411-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000411-32), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

80. EU-Clinical Trials Register 0. *Arterial wall inflammation measured with 18F-FDG PET/CT in patients with statin intolerance before and after treatment with a PCSK-9*

*inhibitor: 2016-004794-41.* Academic Medical Centre, Department of Internal

Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004794-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004794-41),

abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A4 - Endpunkte.

81. EU-Clinical Trials Register 0. *Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and*

*Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-Choleste:*

*2014-002277-11.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002277-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002277-11), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

82. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Ezetimibe in*

*Coadministration With Simvastatin in the Therapy of Adolescents With Heterozygous*

*Familial Hypercholesterolemia: 2004-002627-40.* Schering-Plough Research Institute

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-002627-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002627-40),

abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

83. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy, safety, tolerability and quality of life of ongoing individually optimized lipid-lowering therapy with or without inclisiran (KJX839) - a randomized, placebo-controlled, double-blind mul: 2021-003759-40.* Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-003759-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003759-40), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
84. EU-Clinical Trials Register 0. *Immunization against oxLDL in patients with lysosomal lipid diseases and associated metabolic disorders: 2015-004846-25.* Maastricht University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004846-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004846-25), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
85. EU-Clinical Trials Register 0. *Implementation study of lipid management of high-risk cardiovascular patients- Semmelweis Lipid Center for high-risk patients: 2023-000166-33.* Semmelweis University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2023-000166-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000166-33), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
86. EU-Clinical Trials Register 0. *Long Term Safety Study of PRALUENT in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial Hypercholesterolemia at High and Very High Cardiovascular Risk and Previously Enr: 2018-002810-11.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002810-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002810-11), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
87. EU-Clinical Trials Register 0. *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, d: 2011-002806-59.* Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002806-59](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002806-59), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
88. EU-Clinical Trials Register 0. *Modeling of lipoprotein in patients with familial hypercholesterolemia compared to healthy subjects: 2014-005473-36.* Universitätsklinikum Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005473-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005473-36), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
89. EU-Clinical Trials Register 0. *Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) Study: A Multicenter, Open-Label Study of the Effects of CER-001 on Plaque Volume in*

*Subjects with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): 2011-003998-28.* Cerenis Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-003998-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003998-28), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

90. EU-Clinical Trials Register 0. *Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies (BROOKLYN): A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Effect of 10 mg Obicetrapib in Partici:* 2021-005064-22. NewAmsterdam Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-005064-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005064-22), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

91. EU-Clinical Trials Register 0. *Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies (BROADWAY): A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Effect of 10 mg Obicetrapib in Participant:* 2021-005065-40. NewAmsterdam Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-005065-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005065-40), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

92. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-Label Extension Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Patients With Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, Cardiovascular Disease, or at:* 2020-004394-49. LIB Therapeutics L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004394-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004394-49), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

93. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Hypercholesterol:* 2013-002572-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002572-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002572-40), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

94. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-label study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of Lomitapide for the treatment of patients with Familial CHylomicroNEmia Syndrome:* 2018-002911-80. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002911-80](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002911-80), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

95. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects Fr: 2015-002276-25.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002276-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002276-25), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
96. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE 3 MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP EVALUATION OF THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BOCOCIZUMAB (PF-04950615), IN REDUCING THE OCCURRENCE OF M: 2013-002795-41.* Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002795-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002795-41), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
97. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE 3 MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP EVALUATION OF THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BOCOCIZUMAB (PF-04950615), IN REDUCING THE OCCURRENCE OF M: 2013-002646-36.* Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002646-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002646-36), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
98. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 3, Multi-center, double-blind, randomized, parallel group study of the efficacy, safety, and tolerability of fixed combination torcetrapib (CP-529,414)/Atorvastatin administered orally, once: 2004-004269-14.* Pfizer, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-004269-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004269-14), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
99. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase III, single-arm, open-label, international, multi-centre study to evaluate the efficacy and safety of lomitapide in paediatric patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) o: 2019-002278-30.* Amryt Pharmaceuticals DAC (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-002278-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002278-30), abgerufen am: 16.10.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
100. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Colesevelam HCl Administered to Pediatric Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia on a Stable Dose of Stat: 2005-003511-75.* Sankyo Pharma Development (SPhD) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-)

003511-75, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

101. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of LIB003 in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering T: 2020-004390-44*. LIB Therapeutics L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004390-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004390-44), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

102. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, Open-Label, Cross-Over, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LIB003 with Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients on Stable Lipid-Lowering Therapy: 2019-003611-62*. LIB Therapeutics L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003611-62](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003611-62), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

103. EU-Clinical Trials Register 0. *Simvastatin add-on to Escitalopram in patients with comorbid obesity and major depression: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial: 2018-002947-27*. Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002947-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002947-27), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

104. EU-Clinical Trials Register 0. *The Effect of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) and ezetimibe on total faecal sterol Excretion and plasma lipid levels: 2016-003281-84*. Academic Medical Centre, Department of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003281-84](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003281-84), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

105. EU-Clinical Trials Register 0. *Two part (double-blind inclisiran versus placebo [Year 1] followed by open-label inclisiran [Year 2]) randomized multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of inclisiran in ad: 2020-002757-18*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002757-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002757-18), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

106. EU-Clinical Trials Register 0. *Two part (double-blind) inclisiran versus placebo [Year 1] followed by open-label inclisiran [Year 2] randomized multicentre*

*study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of inclisiran in ad: 2020-002755-38.* Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002755-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002755-38), abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

107. WHO ICTRP 2015. *Effects of Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis on Inflammatory and Lipid Markers: NCT01138371.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01138371>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

108. WHO ICTRP 2016. *A study to explore the safety and efficacy of alirocumab in patients that require Apheresis to control their blood lipid levels: 2014-001917-20.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001917-20-DE>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

109. WHO ICTRP 2016. *Comparisons of Two Low-density Lipoprotein Apheresis Systems in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT02286596.* Laval University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286596>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

110. WHO ICTRP 2016. *Effects of LDL Apheresis System on the Expression of Genes Involved in Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Homozygotes for Familial Hypercholesterolemia: NCT02462655.* Laval University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462655>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

111. WHO ICTRP 2017. *Low-Density Lipoprotein (LDL) Apheresis Using H.E.L.P. Therapy: NCT00916643.* B. Braun Medical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916643>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

112. WHO ICTRP 2020. *Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy: NCT02326220.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326220>, abgerufen am:

16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

113. WHO ICTRP 2021. *Safety and Tolerability of Repatha(r) (Evolocumab) in Indian Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: NCT03403374*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013182>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

114. WHO ICTRP 2023. *A phase I clinical trial evaluating the safety of allogeneic Adipose Tissue-derived multilineage progenitor cells-transplantation therapy in severe familial hypercholesterolemia patients*. Osaka University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020591>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

115. WHO ICTRP 2023. *Non-randomized, prospective, non-controlled study of changes of lipid parameters after introduction of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia under LDL-apheresis therapy*. Kanazawa University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022604>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

116. WHO ICTRP 2023. *Non-randomized, prospective, non-controlled study of changes of lipid parameters after introduction of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia under LDL-apheresis therapy*. Kanazawa University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022603>, abgerufen am: 16.10.2023.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66: (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie EFC14643

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel und Fragestellung:</u></p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Alirocumab, welches alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen verabreicht wird, im Vergleich zu Placebo nach einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase durch die Bestimmung des LDL-C-Wertes bei Patienten mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren mit optimaler stabiler Tagesdosis einer Statintherapie ± anderer LMTs oder einer stabilen Dosis von Nicht-Statins-LMTs bei Statinunverträglichkeit.</p> <p><u>Sekundäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Alirocumab im Vergleich zu Placebo durch die Bestimmung des LDL-C-Wertes nach 12 Wochen einer doppelblinden Behandlung</li> <li>• Bewertung der Auswirkungen von Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf andere Lipidparameter (z. B. Apo B, non-HDL-C, Total-C, HDL-C, Lp (a), TG, Apo A-1) nach einer 12- und 24-wöchigen Behandlung</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab nach der 80-wöchigen offenen Behandlungsphase</li> <li>• Bestimmung der Anti-Alirocumab-Antikörper nach 24 Wochen Behandlungsphase.</li> </ul> <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Ausbildung von Anti-Alirocumab-Antikörpern nach der 80-wöchigen offenen Behandlungsphase</li> <li>• Bewertung der Pharmakokinetik von Alirocumab.</li> </ul> <p><u>Hypothesen:</u></p> <p>Alirocumab reduziert den LDL-C-Wert im Vergleich mit Placebo zu Woche 24 bei Patienten mit HeFH.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie gefolgt von einer 80-wöchigen offene Behandlungsphase.</p> <p>75 Patienten wurden jeweils einer der beiden Kohorten, Q2W oder Q4W, zugeteilt. Die Patienten wurden in einem Zuteilungsverhältnis 1:1 zu der Kohorte mit dem zweiwöchentlichem Dosierungsschema (Kohorte Q2W) und der Kohorte mit dem vierwöchentlichem Dosierungsschema (Kohorte Q4W) zugeordnet. Die Patienten werden zuerst in die Kohorte Q2W randomisiert und wenn diese Kohorte 75 Patienten erreicht hat, werden die Patienten in die Kohorte Q4W randomisiert. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten 2:1 zwischen Alirocumab und Placebo randomisiert.</p> <p><u>Studienablauf:</u></p> <p>Die Studie besteht aus einer Einführungsphase (Run-in Phase) (je nach Bedarf), einer Screening-Phase, einer doppelblinden Behandlungsphase und einer offenen Behandlungsphase. Die Run-in Phase beträgt bis zu 4 Wochen (+ 2 Tage). Daran schließt sich eine Screening-Phase von bis zu 2 Wochen (+ 5 Tage). Die doppelblinde Behandlungsphase beträgt 24 Wochen. Während dieser Phase wird eine explorative Teilstudie mit 39 Patienten zur flussvermittelten Dilatation, die die Endothelfunktion in der Arteria brachialis untersucht, durchgeführt. Nach der Behandlungsphase schließt sich eine offene Behandlungsphase von 80 Wochen an.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt wurden drei Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 21. Dezember 2017 erstellt, von denen das erste vor Einschluss des ersten Patienten erstellt und genehmigt wurde. Entsprechend gab es zwei Amendments nach Studienbeginn mit relevanten Änderungen der Methodik:</p> <p><u>Amendment 2 global (02. Januar 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Bewertung der Wirksamkeit durch den primären Endpunkt für die Kohorte Q4W wird hinzugefügt.</li> <li>• Die Kohorte Q4W (Alirocumab 150 mg und 300 mg; n~75 Patienten) wird hinzugefügt und die Anzahl der eingeschlossenen Patienten in die Kohorte Q2W (Alirocumab 40 mg und 75 mg) wird auf etwa die Hälfte geändert (n~75 Patienten).</li> <li>• Für die Kohorte Q4W wird das Behandlungsschema hinzugefügt. Alirocumab wird alle 4 Wochen während der ersten 12 Wochen und ab Woche 12 alle 4 Wochen abwechselnd mit Placebo, um die Verblindung zum Zeitpunkt einer möglichen Dosisanpassung aufrechtzuerhalten, verabreicht.</li> <li>• Informationen über die Formulierung der 1 ml Alirocumab-Lösung (150 mg/ml) für eine 150 mg-Dosis wird hinzugefügt.</li> <li>• Es wurden Informationen über die zu verwendenden Alirocumab Dosis für die Kohorte Q4W hinzugefügt: 150 mg von Alirocumab bei einem Körpergewicht (KG) &lt; 50 kg und 300 mg von Alirocumab bei einem KG ≥ 50 kg.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der statistischen Analyse: Anpassung der Stichprobengröße für die Kohorte Q2W und Hinzufügung der Kohorte Q4W.</li> <li>• Korrektur des KG für die Kohorte Q2W.</li> </ul> <p><u>Amendment 3 global (06. Januar 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der zwei Hauptvergleiche: Für jede Kohorte wird ein Vergleich zwischen Alirocumab- und der zeitgleich randomisierten Placebogruppe (d. h. mit dem gleichen Dosierungsschema) hinzugefügt. Die Power der Studie wurde entsprechend angepasst.</li> <li>• Überarbeitung der Vergleiche und der statistischen Modelle (ein separates Modell für jede Kohorte).</li> <li>• Die Sicherheitsendpunkte werden innerhalb der Behandlungsgruppen innerhalb jeder Kohorte; und innerhalb der Behandlungsgruppen unabhängig von den Dosierungsschemata (kohortenübergreifend gepoolt) ausgewertet.</li> <li>• Hinzufügung von Notfallmaßnahmen im Falle eines regionalen oder nationalen Notstands, der von einer Regierungsbehörde erklärt werden kann, wie zum Beispiel bei der aktuellen Coronavirus-Erkrankung (COVID)-19 Pandemie.</li> <li>• Hinzufügung von Details zur Verdeutlichung des zweistufigen Analyseprozesses am Ende der doppelblinden Behandlungsphase bzw. der kompletten Studie.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche und weibliche Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 17 Jahren bei denen eine HeFH<sup>1</sup> diagnostiziert wurde, die trotz einer optimalen Dosis eines Statins<sup>2</sup> mit oder ohne andere LMTs oder Nicht-Statins-LMTs bei Statinintoleranz<sup>3</sup> in stabiler(n) Dosis(en) über mindestens 4 Wochen<sup>4</sup> behandelt wurden und trotzdem unzureichend kontrolliert sind (siehe Schwellenwert im Ausschlusskriterium 2)<sup>5</sup>.</li> </ul> <p><sup>1</sup> Die Diagnose von HeFH muss entweder durch eine frühe Genotypisierung, eine aktuelle zentralisierte Genotypisierung oder nach den Simon-Broome-Kriterien erfolgen.</p> <p><sup>2</sup> Die optimale Dosis eines Statins ist definiert als die stabile Tagesdosis, die auf Grundlage regionaler oder nationaler Leitlinie empfohlen wird oder als die stabile Tagesdosis, die aufgrund der unerwünschten Wirkungen maximal vertragen wird. Bei Patienten, die nicht die maximal verträgliche Dosis eines Statins erhalten, sollte vor der Randomisierung eine Intensivierung des Statins sorgfältig geprüft werden, um sicherzustellen, dass die zusätzliche Gabe einer LDL-C-senkenden Therapie (d. h. Alirocumab) der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nächste geeignete Schritt bei der Behandlung der Hypercholesterinämie des Patienten ist. Die maximale Dosis des Statins sollte die für pädiatrische Patienten angegebene Höchstdosis gemäß der lokalen Fachinformation nicht überschreiten.</p> <p><sup>3</sup> Ein Patient mit Statintoleranz ist definiert als jemand, der mindestens 2 Statine nicht verträgt: ein Statin in der niedrigsten täglichen Anfangsdosis UND ein anderes Statin in beliebiger Dosierung. Der Patient wies Symptome auf, welche, während der Statintherapie begannen oder zunahmen und nach Absetzen der Statintherapie wieder aufhörten und in Zusammenhang mit der Skelettmuskulatur auftraten und die nicht auf eine Belastung oder ein Trauma zurückzuführen sind, wie z. B. Schmerzen, Schwäche oder Krämpfe. Patienten, die kein tägliches Regime eines Statins erhalten (z. B. 1 bis 3 Mal pro Woche), werden ebenfalls als Patienten gewertet, die nicht in der Lage sind, eine tägliche Dosis zu vertragen.</p> <p><sup>4</sup> Vor der Aufnahme von mehr als zwei Geschwistern sollte der Prüfer mit dem Studienteam des Sponsors sprechen.</p> <p><sup>5</sup> Patienten, die bereits an der DFI14223-Studie teilgenommen haben und die LDL-C-Anforderung erfüllten, als sie an der DFI14223-Studie teilnahmen, werden nicht aufgrund von LDL-C-Werten &lt; 130 mg/dl ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine unterzeichnete Einverständniserklärung der Eltern mit oder ohne Zustimmung des Patienten, abhängig von der Entwicklungsreife und den örtlichen Anforderungen. In Fällen, in denen es sich um emanzipierte oder mündige Minderjährige mit ausreichender Entscheidungsfähigkeit handelt, oder wenn dies anderweitig gesetzlich zulässig ist, kann eine Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung direkt vom Patienten erfolgen.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder und Jugendliche, die zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung jünger als 8 Jahre oder älter als 17 Jahre sind, es sei denn, es gelten andere örtliche Vorschriften (z. B. nur für Russland: Patienten, die zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung jünger als 12 Jahre oder älter als 17 Jahre sind). <u>Hinweis:</u> Patienten im Alter von 8 bis maximal 10 Jahren, bei denen noch keine Versuche unternommen wurden, den LDL-C-Wert mit anderen Mitteln zu senken, werden ausgeschlossen.</li> <li>• Patienten die mit einer stabilen Dosis eines LMT (d. h. eine stabile optimale Dosis eines Statins ± einer stabilen Dosis eines anderen LMT oder einer stabilen Dosis eines Nicht-Statins-LMT bei Patienten mit Statintoleranz) seit mindestens 4 Wochen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelt wurden und einen LDL-C-Wert von weniger als 130 mg/dl (d. h., der Wert ist angemessen kontrolliert), welcher, während der Screeningphase erhoben wurde, aufweisen.</p> <p><u>Hinweis:</u> Patienten, die bereits an der DFI14223-Studie teilgenommen haben, haben diese LDL-C-Anforderungen bereits beim Screening für die DFI14223-Studie erfüllt und werden daher nicht aufgrund eines LDL-C-Wertes &lt; 130 mg/dl ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem KG von weniger als 25 kg.</li> <li>• Patienten im Alter von 8 bis 9 Jahren, die sich nicht im Tanner-Stadium 1 befinden, und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren, die in ihrer Entwicklung nicht mindestens das Tanner-Stadium 2 erreicht haben.</li> <li>• Patienten die eine Tagesdosis der Statine, die sich über der empfohlenen Höchstdosis für pädiatrische Patienten entsprechend der nationalen Fachinformation befindet, erhalten haben.</li> <li>• Patienten, die während der Run-in-Phase mit einem neuen Statin, behandelt wurden.</li> <li>• Patienten, die Nahrungsergänzungsmittel oder rezeptfreie Therapien nutzten, welche Lipide beeinflussen können, die sich mindestens 4 Wochen vor dem Screening nicht in einer stabilen Dosis befanden.</li> <li>• Patienten, die vor dem Screening nicht auf eine cholesterinsenkende Diät eingestellt wurden.</li> <li>• Patienten mit sekundärer Hyperlipidämie (z. B. dekompensierte Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, obstruktive Lebererkrankung, Anorexia nervosa, Fettleibigkeit sowie eine sekundärer Hyperlipidämie aufgrund einer medikamentösen Behandlung (z. B. Isotretinoin).</li> <li>• Patienten, bei denen eine homozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert wurde.</li> <li>• Patienten, die innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening eine Lipid-Apherese-Behandlung erhalten haben, die während der Studie eine Lipid-Apherese-Behandlung erhielten oder planen, eine solche zu erhalten.</li> <li>• Patienten mit unkontrolliertem (d. h. Hämoglobin A1C -Werte über oder gleich den nationalen Richtlinien) Diabetes mellitus Typ 1 oder 2.)</li> <li>• Patienten mit bekannter unkontrollierter Schilddrüsenerkrankung (d. h. Schilddrüsen-stimulierende Hormonwerte, die aufgrund einer klinischen Indikation innerhalb der letzten 6 Monate ermittelt wurden und sich über oder unter dem Referenzbereich des jeweiligen Labors befanden).</li> <li>• Verwendung von systemischen Kortikosteroiden. <u>Hinweis:</u> Topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien werden nicht als "systemisch" betrachtet und sind zulässig.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (d.h. systolischer Blutdruck oder diastolischer Blutdruck über oder gleichwertig den lokalen Richtlinien).</li> <li>• Nüchtern-TG &gt; 350 mg/dl zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Schwere Niereninsuffizienz (d. h. geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt des Screenings).</li> <li>• Alanin-Aminotransferase oder Aspartate Transaminase &gt; 2 × obere Normgrenze (Upper limit of normal, ULN).</li> <li>• Kreatinkinase &gt; 3 × ULN.  <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Hinweis:</u> Wenn sich einer der oben genannten Leberfunktionstests oder Creatin-Phosphokinasen außerhalb der oberen Normgrenze befindet, kann ein Test einmalig über das zentrale Labor wiederholt werden.</li> </ul> </li> <li>• Patienten bzw. Erziehungsberechtigte, der/die seine/ihre Zustimmung während der Screening-Phase zurückzieht (Patienten, die nicht bereit sind, die Visite fortzusetzen oder erneuert zu einer Visite zu erscheinen).</li> <li>• Patienten, die folgende Bedingungen/Situationen oder Laborbefunde aufweisen wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jede klinisch bedeutsame Anomalie, die zum Zeitpunkt des Screenings festgestellt wurde und nach Ermessen des Prüfarztes oder des Zweitprüfers eine sichere Durchführung der Studie ausschließt oder die Bewertung der Endpunkte einschränken würden, wie z. B. schwere systemische Erkrankungen.</li> <li>○ Patienten, die vom Prüfarzt oder von einem Zweitprüfer aus irgendeinem Grund als ungeeignet für die Studie angesehen werden, z. B: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diejenigen, die nicht in der Lage sind, bestimmte Anforderungen des Protokolls zu erfüllen, wie zum Beispiel geplante Visiten,</li> <li>▪ Diejenigen, die nach Ansicht des Patienten oder dem Prüfarzt, nicht in der Lage sind, Langzeitinjektionen zu verabreichen oder zu tolerieren,</li> <li>▪ Vorhandensein von anderen Bedingungen (z. B. geografische, soziale...), die tatsächlich oder voraussichtlich bestehen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Mitwirkung des Patienten während der Dauer der Studie beschränken oder beeinträchtigen würden.</li> <li>▪ Diejenigen, die unkooperativ sind oder einen Zustand aufweisen, der den Patienten potenziell unkooperativ machen könnte.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Bekannter oder vermuteter Alkohol- und/oder Drogenkonsum.</li> <li>• Patienten, die zuvor Evolocumab verabreicht bekommen haben.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die mit einem Prüfpräparat innerhalb von 8 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor dem Screening, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, behandelt wurden (mit Ausnahme von Patienten, die an der der DFI14223-Studie teilgenommen haben. Diese müssen die letzte Dosis von Alirocumab innerhalb von 10 Wochen vor dem Screening bekommen haben.) <u>Hinweis:</u> Wenn die Halbwertszeit nicht bekannt ist, sollten 8 Wochen für nicht-biologische Prüfpräparate und 6 Monate für biologische Prüfpräparate eingehalten werden.</li> <li>• Patienten, die Kontraindikationen für Statine oder andere LMTs (falls zutreffend) oder Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (falls zutreffend), wie sie in der jeweiligen nationalen Fachinformationen beschrieben werden, aufweisen.</li> <li>• Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Alirocumab oder einem der sonstigen Inhaltsstoffe der Alirocumab-Injektionen.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit oder willens sind, ein Schwangerschaftstest durchführen zulassen. <u>Hinweis:</u> Frauen, bei denen die Menarche stattgefunden hat, müssen beim Screening und bei weiteren Studienbesuchen einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen. In einigen Ländern können Schwangerschaftstests aufgrund von lokalen Rechtsvorschriften häufiger durchgeführt werden.</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht willens sind, eine hochwirksame Methode der Kontrazeption anzuwenden. <u>Hinweis:</u> Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Studiendauer und für mindestens 10 Wochen nach der letzten Injektion anwenden. Hochwirksame Kontrazeptionsmethoden umfassen die Anwendung einer kombinierten (Östrogen und Gestagen enthaltenden) hormonellen Kontrazeption (oral, intravaginal, transdermal) oder einer hormonellen Kontrazeption ausschließlich mit Progestogen (oral, injizierbar); Intrauterinpessar; intrauterines Hormonfreisetzungssystem, implantierbare hormonelle Empfängnisverhütung mit Gestagenen, die mit einer Hemmung der Ovulation einhergeht und/oder sexuelle Abstinenz.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Sanofi. Die Studie wird in 43 Zentren in 24 Ländern durchgeführt.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	Die Studienmedikation wird subkutan alle 2 Wochen (für die Kohorte Q2W) bzw. alle 4 Wochen (für die Kohorte Q4W) bis Woche 12 verabreicht. Basierend auf den LDL-C-Wert $\geq 110$ mg/dl in Woche 8

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>erfolgt eine Dosisanpassung zu Woche 12. Die Studienmedikation wird für weitere 12 Wochen, unabhängig vom Dosisierungsschema alle 2 Wochen verabreicht.</p> <p><u>Kohorte Q2W:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einem KG &lt; 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Anfangsdosis von 40 mg:</u> Eine Injektion von 0,5 ml einer 75 mg/ml Alirocumab-Lösung.</li> <li>▪ <u>Dosisanpassung auf 75 mg:</u> Eine Injektion von 0,5 ml einer 150 mg/ml Alirocumab-Lösung.</li> </ul> </li> <li>○ Patienten mit einem KG ≥ 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Anfangsdosis von 75 mg:</u> Eine Injektion von 1,0 ml einer 75 mg/ml Alirocumab-Lösung.</li> <li>▪ <u>Dosisanpassung auf 150 mg:</u> Eine Injektion von 1,0 ml einer 150 mg/ml-Alirocumab-Lösung.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einem KG &lt; 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Injektion von 0,5 ml einer Placebolösung.</li> </ul> </li> <li>○ Patienten mit einem KG ≥ 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Injektion einer 1,0 ml einer Placebolösung.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kohorte Q4W:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einem KG &lt; 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Anfangsdosis von 150 mg:</u> Eine Injektion von 1,0 ml einer 150 mg/ml Alirocumab-Lösung.</li> <li>▪ <u>Dosisanpassung auf 75 mg:</u> Eine Injektion von 1,0 ml einer 75 mg/ml Alirocumab-Lösung.</li> </ul> </li> <li>○ Patienten mit einem KG ≥ 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Anfangsdosis von 300 mg:</u> Zwei Injektionen von 1,0 ml einer 150 mg/ml Alirocumab-Lösung.</li> <li>▪ <u>Dosisanpassung auf 150 mg:</u> Eine Injektion von 1,0 ml einer 150 mg/ml-Alirocumab-Lösung und eine Injektion von 1,0 ml Placebolösung.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einem KG &lt; 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Injektion von 0,5 ml Placebolösung.</li> </ul> </li> <li>○ Patienten mit einem KG ≥ 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zwei Injektionen von 10 ml Placebolösung.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		In der offenen Behandlungsphase kann der Prüfarzt aufgrund des LDL-C-Wertes, welche zu Woche 32 erhoben wurden, eine Dosisanpassung vornehmen. Der Prüfarzt kann die Dosis in Abhängigkeit des Körpergewichtes nach der oben dargestellten Übersicht erhöhen oder absenken. Außerdem kann Alirocumab abgesetzt werden.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Apo B-Wertes zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Prozentuale Veränderung des HDL-C-Wertes zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Total-C-Wertes zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Anteil der Patienten, die einen LDL-C-Wert unter 130 mg/dl in Woche 12 bzw. Woche 24 aufweisen</li> <li>• Anteil der Patienten, die einen LDL-C-Wert unter 110 mg/dl in Woche 12 bzw. Woche 24 aufweisen</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Lp (a)-Wertes zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Prozentuale Veränderung des HDL-C-Wertes zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Apo A-1-Wertes zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.</li> </ul> <p><u>Andere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle primären und sekundären Endpunkte werden für die modifizierte ITT-Population (mITT) unter Verwendung der LDL-C-Werte während des Behandlungszeitraums bestimmt.</li> <li>• Absolute Veränderung des Apo B/Apo A-1-Verhältnisses in Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten, die eine Senkung von mindestens 30 % bzw. 50 % des LDL-C zu Woche 12 bzw. Woche 24 erreichen.</li> <li>• Prozentuale Veränderung des LDL-C in Woche 104 im Vergleich zum Ausgangswert.</li> </ul> <p><u>Sicherheitsziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von UE, schwerwiegende UE, UE von besonderem Interesse, therapiebedingte UE, Labordaten, Vitalparametern, KG, Größe, Cogstate Battery Test und Tanner-Stadium nach 24 Wochen bzw. 80 Wochen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung der Anti-Alirocumab-Antikörper nach 24 Wochen der Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase.</li> </ul> <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Anti-Alirocumab-Antikörper nach 80 Wochen</li> <li>• Bestimmung der Alirocumab-Konzentrationen im Serum während der gesamten Studie (bis Woche 24)</li> </ul> <p><u>FMD-Sub-Studie:</u></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Die absolute Veränderung der flussvermittelten Dilatation der Arteria brachialis vom Ausgangswert bis Woche 24.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde auf etwa 150 randomisierte Patienten festgelegt. Unter der Berücksichtigung der 2:1-Randomisierung und der Annahme einen Unterschied in der mittleren prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes von 30 % zwischen jedem Alirocumab-Arm und der zeitgleich randomisierten Placebogruppe zu zeigen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 pro Vergleich und unter der Annahme einer gemeinsamen Standardabweichung von 25 %, ergibt sich eine Gesamt-Stichprobengröße von 90 Patienten (30 in jedem Alirocumab-Arm und 15 in jedem Placebo-Arm) mit einer Power von 92 %.</p> <p>Um jedoch eine ausreichende Anzahl pädiatrischer Patienten für eine angemessene Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab zu beurteilen, wurde die Stichprobengröße auf insgesamt 150 Patienten erhöht (50 in jedem Alirocumab-Arm und 25 in jedem Placebo-Arm). Die Rekrutierung von 150 Patienten ermöglicht eine Sicherheitsbewertung über 2 Jahre bei etwa 128 Patienten, unter der Annahme einer Abbruchrate von 15 %.</p> <p><u>FMD-Sub-Studie:</u></p> <p>Unter der Annahme, dass 30 bis 39 Patienten (unabhängig von der Kohorte: 20 bis 26 in dem Alirocumab-Arm und 10 bis 13 in dem Placebo-Arm) an der Sub-Studie teilnehmen werden, ist die Überlegenheit von Alirocumab gegenüber Placebo bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die erste Analyse wird durchgeführt, wenn alle Patienten randomisiert wurden und alle Daten bis zur Woche 24 der Behandlungsphase erhoben und validiert wurden.</p> <p>Die zweite Analyse wird am Ende der Studie mit den Daten aus der 80-wöchigen offenen Behandlungsphase durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines interaktiven sprachbasierten Dialogsystems ( <i>interactive response technology</i> , IRT).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten, die die Studieneinschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 einer der beiden Kohorten (Q2W oder Q4W) zugeteilt. Innerhalb der Kohorte werden die eingeschlossenen Patienten im Verhältnis 2:1 auf beide Studienarme aufgeteilt (Alirocumab oder Placebo).  Für die Kohorte Q2W wurde die Randomisierung nach früherer Teilnahme an der DFI14223-Studie (ja oder nein) und dem Ausgangs-KG (< 50 oder ≥ 50 kg) stratifiziert. Für die Kohorte Q4W wurde die Randomisierung nur nach Ausgangs-KG (< 50 oder ≥ 50 kg) stratifiziert. Die Aufnahme in die Kohorte wurde auf 75 Patienten begrenzt.
<b>9</b>	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	Die Behandlungsfolge für Alirocumab oder Placebo war aufgrund der doppelten Verblindung weder für den Patienten noch für das mit der Studiendurchführung betraute Personal am Zentrum vorhersehbar. Zentral von Sanofi wurden Behandlungs-Kits mit entsprechender Nummer, welche durch einen Computer generiert wurde, bereitgestellt. Dieses Behandlungs-Kit wurde dem Prüfarzt nach Randomisierung zur Verfügung gestellt.  Während der doppelblinden Behandlungsphase werden die Lipidprofilwerte von Proben, die nach der Randomisierung gewonnen wurden, verblindet.
<b>10</b>	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?	Eine Liste mit den Behandlungs-Kit-Nummern wird zentral vom Sponsor erstellt. Es werden separate Listen, für die Kohorte Q2W und Q4W erstellt. Die Interventionsmedikation wird anhand dieser Liste abgepackt.  Der Trial Supply Operations Manager wird die Liste mit den Nummern der Behandlungskits bereitstellen. Der Anbieter des zentralisierten Systems für die Zuteilung von Behandlungen erstellt dann die Patientenliste, anhand derer er die Behandlungskits den Patienten zuweist. Die Kontaktierung IRT wurde vom Studienzentrum vorgenommen, nachdem der Patient die Einwilligungserklärung unterzeichnet, die zum Screening erforderlichen Untersuchungen erfolgreich abgeschlossen hatte und die Eignung vom Prüfarzt bestätigt worden war.
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Sowohl die Patienten als auch das in die Studiendurchführung involvierte Personal waren bzgl. der Verabreichung von Alirocumab oder Placebo verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und das zugehörige Placebo waren nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf dem FAS, dass alle randomisierten Patientinnen umfasste.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Auswirkung auf den LDL-C-Spiegel“ zu Woche 24 wurde innerhalb jeder Kohorte mittels MMRM-Modell mit wiederholten Messungen in der ITT-Population analysiert. Das Modell enthält die folgenden festgelegten kategorialen Variablen: Behandlungsgruppe, Randomisierungsstratifikationen, Zeitpunkt, treatment-by-time point Interaktion und die strata-by-time point Interaktion sowie die kontinuierlichen Variablen: festen Kovariablen des LDL-C-Ausgangswertes und die Interaktion zwischen Ausgangswert und dem Zeitpunkt. Für die Kohorte Q4W wird die Stratifizierung nach Teilnahme an der DFII4223-Studie nicht mit ins Modell aufgenommen. Die Unterschiede zwischen dem Alirocumab- und dem Placebo-Arm in jeder Kohorte wurden zu Woche 24 mittels der LS-MW mit einem KI von 97,5 %, die entsprechenden SE, einem p-Wert und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 pro Vergleich berechnet.</li> </ul> <p>Kontinuierliche normalverteilte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die kontinuierlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte, welche mit dem ITT-Schätzwert analysiert wurden und von denen zu erwartet wird, dass sie eine Normalverteilung aufweisen, wurden mit denselben MMRM-Modellen wie für den primären Endpunkt und mit den entsprechenden Ausgangs- und Post-Ausgangswerten der ITT-Population analysiert.</li> <li>• Kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte, die mit dem On-Treatment-Schätzwert analysiert wurden und von denen erwartet wird, dass sie eine Normalverteilung aufweisen,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden mit denselben MMRM-Modellen wie für den primären Endpunkt und mit den entsprechenden Daten der mITT-Population analysiert.</p> <p>Kontinuierliche nicht-normalverteilte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte, die mit dem ITT Schätzwert analysiert wurden und von denen erwartet wird, dass sie eine nicht-normale Verteilung aufweisen, werden unter Verwendung eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Werte für die ITT-Population analysiert. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zum interessierenden Zeitpunkt wird aus den beobachteten und angenommenen Lipidwerten zu diesem Zeitpunkt abgeleitet.</li> </ul> <p>Binäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde eine stratifizierte logistische Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms (Alirocumab, Placebo) als Haupteffekt und entsprechende(r) Ausgangswert(e) als Kovariablen, stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren durchgeführt. Die kombinierten Werte für das Odds Ratio (97,5%-KI) und den p-Wert werden mit Hilfe der SAS MIANALYZE-Prozedur für die Alirocumab-Gruppe und die Placebo-Gruppe ermittelt.</li> </ul> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse nach Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für alle Lipidwerte, außer TG und Lp(a): Es wurde die LS-MW und der SE mit demselben MMRM-Modell, wie für den primären Endpunkt, bestimmt.</li> <li>• Für TG und Lp(a): Es wurde der Mittelwert und der SE mit demselben Regressionsmodell, wie für andere Endpunkte, bestimmt.</li> <li>• Alle Lipidwerte, welche beobachtet wurden (d. h. Daten, die nicht fehlen), werden quantitativ deskriptiv nach Zeitpunkten (Wert zum Zeitpunkt des Visits und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) beschrieben.</li> <li>• Die LDL-C-, Total-C-, HDL-C-, Nüchtern-TG- und non-HDL-C-, Lp(a)-, Apo-B-, Apo-A1-Werte und das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 wurden quantitative deskriptive nach Zeitpunkten anhand der Daten aus der Population, welche Patienten der offenen Behandlungsphase enthält, zusammengefasst.</li> <li>• Für jedes Dosierungsschema wurden, für alle Patienten, die Alirocumab in der Behandlungsphase erhielten, die zentralen Laborwerte (in konventionellen (US) und internationalen Einheiten), einschließlich die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, und/oder gegebenenfalls die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (in konventionellen und internationalen Einheiten) für LDL-C, Total-C, HDL-C, Nüchtern-TG und non-HDL-C, Lp(a), Apo-B und Apo-A1 und das Verhältnis Apo-B/Apo-A1 (absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) zu allen geplanten Zeitpunkten (Woche 8 bis Woche 104) zusammengefasst.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dabei wurde die Patientenzahl, der Mittelwert und der SE dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf dem Safety Analysis-Set (SAF), das alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Injektion der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Verträglichkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</li> </ul> <p><u>FMD-Sub-Studie:</u></p> <p>Die absolute Veränderung des FMD zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert wurde mithilfe eines ANCOVA Modells analysiert. Das Modell enthält die festen kategorialen Effekte der Behandlungsgruppe, der Kohorten (Q2W, Q4W), die Interaktion zwischen den Behandlungsarmen und den Kohorten sowie die kontinuierliche feste Kovariable des FMD-Ausgangswertes.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts und der sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte wurden für folgende vorab definierte Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>KG (stratifiziert durch das IRT (&lt; 50 kg ≥ 50 kg))</li> <li>Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>Alter (&lt; 12 Jahre, ≥ 12 Jahre)</li> <li>Ausgangs-LDL-C-Wert: (&lt; 160 mg/dl; ≥ 160 mg/dl).</li> </ul> <p>Es wurde die LS-MW zu Woche 24 sowie der entsprechende SE und ein 97,5 %-KI für jede Subgruppe für den Vergleich zwischen dem Alirocumab-Arm und dem zeitgleich randomisierten Placebo-Arm (d. h. aus demselben Dosierungsschema) berechnet. Die Ergebnisse wurden in Forest Plots dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Für die Kohorte Q2W bzw. Q4W wurde eine Sensitivitätsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes vorgenommen. Dabei wurde der Pattern-Mixture-Modell-Ansatz mit einer anderen Imputationsstrategie für a) fehlende LDL-C-Werte innerhalb des Zeitraums vor der ersten Injektion bis zum letzten Tag der Injektion des Prüfpräparates (+ 21 Tage) sowie b) für fehlende LDL-C-Werte nach Absetzen der Behandlung (d.h. nach der letzten Injektion + 21 Tage), verwendet.</p> <p>Zu a):</p> <p>Es werden LDL-C-Werte, welche während der Behandlungsphase nicht erhoben wurden, als "Missing at Random" betrachtet. Anhand eines Modells, welches als Grundlage alle, während der Behandlung erhobenen, LDL-C-Werte besitzt, berechnet und in das Pattern-Mixture-Modell importiert.</p> <p>Zu b):</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wurden fehlende LDL-C-Werte, aufgrund des Absetzens der Behandlung, auf Grundlage des eigenen Ausgangswertes des Patienten berechnet und in das Pattern-Mixture-Modell importiert.</p> <p>Bei Patienten, die die Behandlung aufgrund der COVID-19-Pandemie endgültig abbrachen, wurden fehlende Nachbehandlungsdaten als "Missing at Random" betrachtet. Auf der Grundlage anderer Nachbehandlungsdaten in derselben Behandlungsgruppe wurde für jeden Patienten die LDL-C-Werte berechnet und in das Pattern-Mixture-Modell importiert.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 im Anschluss an diese Tabelle.
<b>13a</b>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten:</p> <p>Kohorte Q2W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: N=49 (100 %)</li> <li>• Placebo: N=25 (100 %)</li> </ul> <p>Kohorte Q4W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: N=52 (100 %)</li> <li>• Placebo: N=27 (100 %)</li> </ul> <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben:</p> <p>Kohorte Q2W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: N=49 (100 %)</li> <li>• Placebo: N=25 (100 %)</li> </ul> <p>Kohorte Q4W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: N=52 (100 %)</li> <li>• Placebo: N=27 (100 %)</li> </ul> <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden:</p> <p>Kohorte Q2W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: N=49 (100 %)</li> <li>• Placebo: N=25 (100 %)</li> </ul> <p>Kohorte Q4W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab: N=50 (96,2 %)</li> <li>• Placebo: N=26 (96,3 %)</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<p>Verlorene oder ausgeschlossene Patienten:</p> <p>Kohorte Q2W:</p> <p>Alirocumab: N=4 (8,2 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere: N=4 (8,2 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: N=0 Kohorte Q4W: Alirocumab: N=3 (5,8 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse: N=2 (3,8 %)</li> <li>• Andere: N=1 (1,9 %)</li> </ul> Placebo: N=1 (3,7%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere: N= 1 (3,7 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die erste Visite des ersten Patienten der Studie erfolgte am 31.05.2018.  Der Datenschnitt für die Primäranalyse erfolgte am 31.08.2022.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

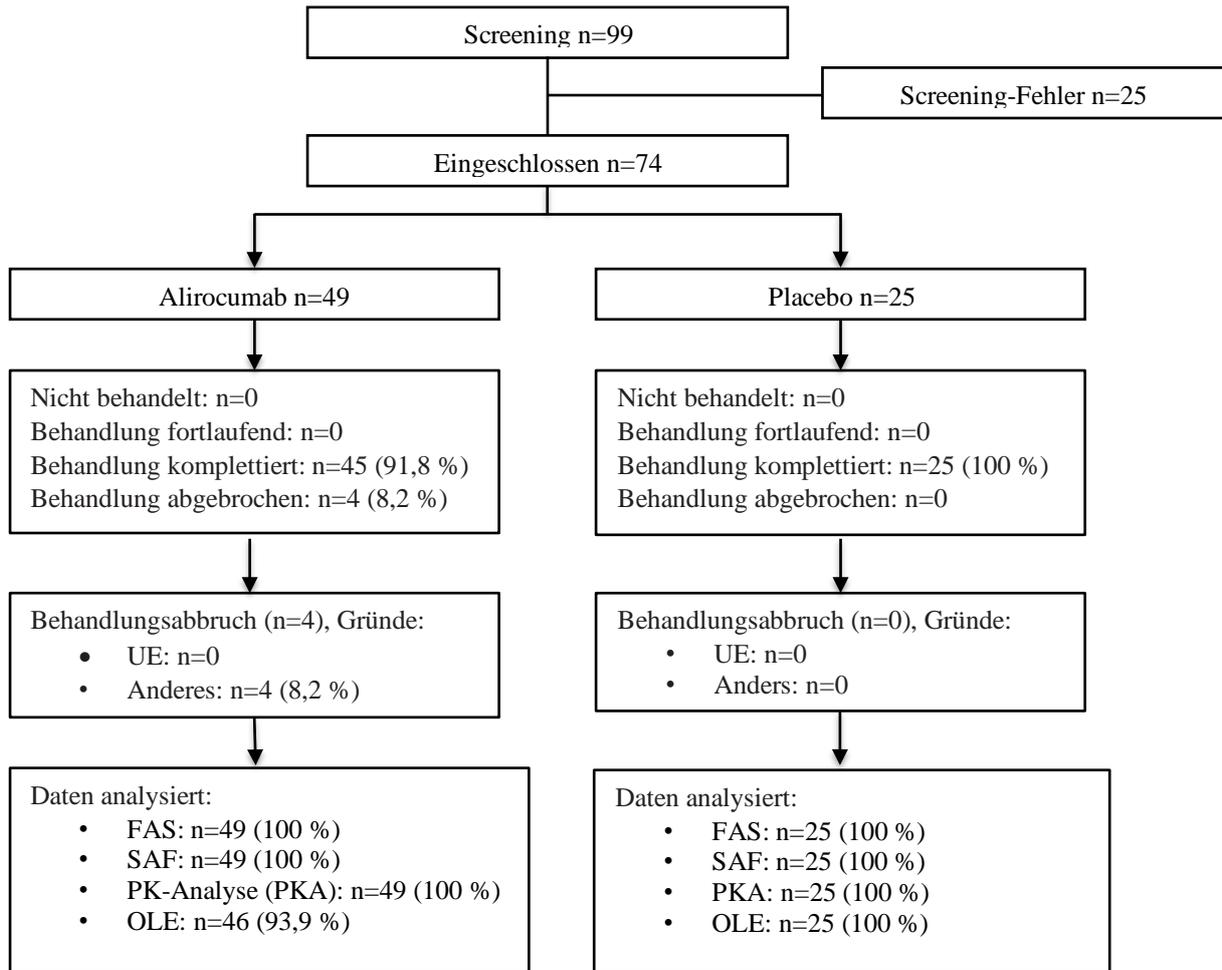


Abbildung 4-4: Flow Chart der Kohorte Q2W in der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase der Studie EFC14643

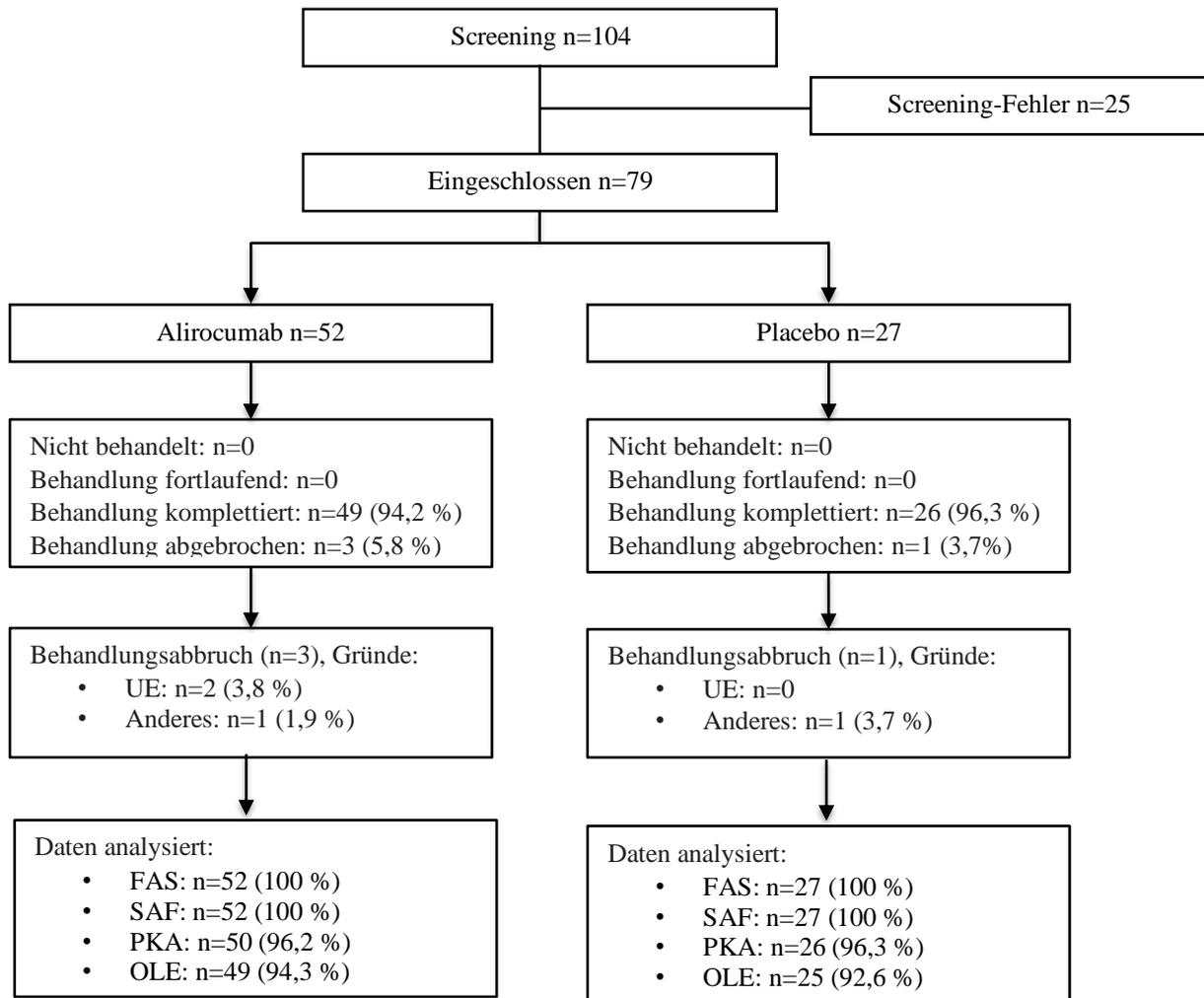


Abbildung 4-5: Flow Chart der Kohorte Q4W in der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase der Studie EFC14643

**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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EFC14643

**Studie: EFC14643**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: EFC14643	E

**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 Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines interaktiven Dialogsystems (*interactive response technology, IRT*).

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

2.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral mit Hilfe eines IRT.

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

ja       unklar       **nein**

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

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

ja       unklar       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren bzgl. der Zuteilung der Studienmedikation (Alicumab oder Placebo) verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren bzgl. der Zuteilung der Studienmedikation (Alicumab oder Placebo) verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im Statistischen Analyseplan (SAP) definiert.

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

ja       **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines IVRS. Sowohl Patienten als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren hinsichtlich Zuteilung der Studienmedikation (Alirocumab oder Placebo) verblindet. Es gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Weitere Verzerrungspotenziale liegen nicht vor.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtmortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität basieren auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, war das ITT-Prinzip garantiert. Es traten während des gesamten Studienverlaufs keine Todesfälle auf.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Gesamtmortalität.

---

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

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls 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:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts LDL-C beeinflussen.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt LDL-C ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Analyse mittels valider Messmethoden in einem Zentrallabor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wird somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts LDL-C als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Weitere Lipidparameter (Apolipoprotein B (Apo-B) und A1 (Apo-A1), High-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C), Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lipoprotein a (Lp(a)), Nüchtern-Triglyzeride)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren bzgl. der Zuteilung der Studienmedikation (Alirocumab oder Placebo) verblindet. Darüber hinaus erfolgte die Analyse der weiteren Lipidparameter mittels valider Messmethoden in einem Zentrallabor.

---

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

---

Die Ergebnisse des Endpunkts weitere Lipidparameter basieren auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       **nein**

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts weitere Lipidparameter.

---

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

ja       **nein**

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

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts weitere Lipidparameter beeinflussen.

---

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

niedrig       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt weitere Lipidparameter ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Analyse mittels valider Messmethoden in einem Zentrallabor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts weitere Lipidparameter als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Neurokognitive Funktion (anhand des Cognitive Battery Tests)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren bzgl. der Zuteilung der Studienmedikation (Alirocumab oder Placebo) verblindet. Darüber hinaus erfolgte die Durchführung der Testbatterie elektronisch mit automatischer Berechnung der Ergebnisse.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       **nein**

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

---

Die Ergebnisse des Endpunkts neurokognitive Funktion basieren auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder

Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, war das ITT-Prinzip garantiert.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts neurokognitive Funktion.

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

ja       **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts neurokognitive Funktion beeinflussen.

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

niedrig       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt neurokognitive Funktion ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Durchführung der Testbatterie elektronisch mit automatischer Berechnung der Ergebnisse. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Ergebnisse des Endpunkts neurokognitive Funktion basieren auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, war das ITT-Prinzip garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts neurokognitive Funktion als niedrig eingestuft.

### Endpunkt: Nebenwirkungen/Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE), einschließlich Tanner-Stadium

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren bzgl. der Zuteilung der Studienmedikation (Alirocumab oder Placebo) verblindet. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung der Sicherheit durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee für pädiatrische Studien (*Data Monitoring Committee for Pediatric Studies*, DMC-P).

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       **nein**

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

---

Die Ergebnisse des Endpunkts Nebenwirkungen/Sicherheit basieren auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, war das ITT-Prinzip garantiert.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       **nein**

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Nebenwirkungen/Sicherheit.

---

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

ja       **nein**

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

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen/Sicherheit beeinflussen.

---

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

niedrig       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen/Sicherheit ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung der Sicherheit durch ein unabhängiges DMC-P. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Ergebnisse des Endpunkts Nebenwirkungen/Sicherheit basieren auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation zusätzlich zu ihrer Basismedikation erhalten hatten. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, war das ITT-Prinzip garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen/Sicherheit als niedrig eingestuft.

---